

10/029,871

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

51204028



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2000年 3月15日

出願番号

Application Number:

特願2000-071706

[ST.10/C]:

[JP2000-071706]

出願人

Applicant(s):

味の素株式会社

2002年 3月 5日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

及川耕造

出証番号 出証特2002-3013617

【書類名】 特許願

【整理番号】 Y1H0254

【提出日】 平成12年 3月15日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
医薬研究所内

【氏名】 飯野 幸生

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
医薬研究所内

【氏名】 藤田 康一

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
医薬研究所内

【氏名】 小平 有子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
医薬研究所内

【氏名】 畑中 敏宏

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
医薬研究所内

【氏名】 竹鼻 健司

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
医薬研究所内

【氏名】 小林 幹

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
医薬研究所内

【氏名】 小西 敦

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
医薬研究所内

【氏名】 山本 崇

【特許出願人】

【識別番号】 000000066

【氏名又は名称】 味の素株式会社

【代理人】

【識別番号】 100059959

【弁理士】

【氏名又は名称】 中村 稔

【選任した代理人】

【識別番号】 100067013

【弁理士】

【氏名又は名称】 大塚 文昭

【選任した代理人】

【識別番号】 100082005

【弁理士】

【氏名又は名称】 熊倉 禎男

【選任した代理人】

【識別番号】 100065189

【弁理士】

【氏名又は名称】 宍戸 嘉一

【選任した代理人】

【識別番号】 100096194

【弁理士】

【氏名又は名称】 竹内 英人

【選任した代理人】

【識別番号】 100074228

【弁理士】

【氏名又は名称】 今城 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100084009

【弁理士】

【氏名又は名称】 小川 信夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100082821

【弁理士】

【氏名又は名称】 村社 厚夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100086771

【弁理士】

【氏名又は名称】 西島 孝喜

【選任した代理人】

【識別番号】 100084663

【弁理士】

【氏名又は名称】 箱田 篤

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第187959号

【出願日】 平成11年 7月 1日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008604

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9911474

【プルーフの要否】 要

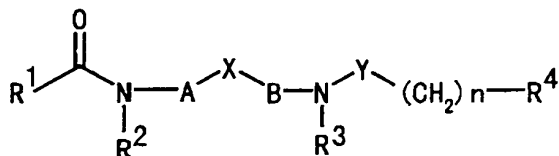
【書類名】 明細書

【発明の名称】 複素環化合物及びその医薬用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (I)

【化 1】



(I)

〔式中、 R^1 はシクロアルキル基、置換基を有するシクロアルキル基、シクロアルケニル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を、 R^2 、 R^3 は水素原子、またはアルキル基を示し、 R^4 はアルキル基、置換基を有するアルキル基、アルケニル基、置換基を有するアルケニル基、シクロアルキル基、置換基を有するシクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換基を有するシクロアルケニル基、アリール基、置換基を有するアリール基、環内に 1 以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基、または置換基を有し環内に 1 以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基を示し、A は複素環または置換基を有する複素環を示し、B は芳香環、置換基を有する芳香環、複素環、または置換基を有する複素環を示し、n は 0 ～ 6 から選ばれる整数を示し、 $-\text{Y}-$ は原子間結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{CS}-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ （ここで、 R^5 、 R^6 は水素原子またはアルキル基を示す）を示し、 $-\text{X}-$ は原子間結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CHR}^7-$ 、 $-\text{CHR}^8-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CHR}^9-$ 、 $-\text{CHR}^{10}-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{NR}^{12}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{13}-$ 、 $-\text{NR}^{14}-\text{CHR}^{15}-$ 、 $-\text{CHR}^{16}-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{18})-$ 、 $-\text{C}(=\text{CHR}^{19})-$ 、 $-\text{CO}-\text{CHR}^{20}-$ 、 $-\text{CHR}^{21}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{22}-$ 、 $-\text{NR}^{23}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CR}^{24}\text{R}^{25}-$ 、 $-\text{CHR}^{26}-\text{CHR}^{27}-$ 、 $-\text{CR}^{28}=\text{CR}^{29}-$ 、 $-\text{O}-\text{CHR}^{30}$

$-\text{CHR}^{31}-$ （ここで、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} は水素原子、またはアルキル基のいずれかを示し、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{22} 、 R^{23} は水素原子、アルキル基、またはアシル基のいずれかを示し、 R^{26} 、 R^{27} は水素原子、水酸基、またはアルキル基のいずれかを示し、 R^{25} は水素原子、水酸基、アルキル基、置換基を有するアルキル基、メルカプト基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシルオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノ保護基で置換されたアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、またはシアノ基を示す）を示す]で示される複素環化合物、または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】 一般式(I)の R^1 が置換基を有するシクロアルキル基である請求項1記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】 一般式(I)の R^1 が置換基を有するシクロプロピル基である請求項1記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】 一般式(I)の R^1 が2, 2-ジメチルシクロプロピル基、2, 2-ジクロロシクロプロピル基、2, 2-ジフルオロシクロプロピル基、または2, 2-ジブロモシクロプロピル基のいずれかである請求項1記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】 一般式(I)のAが芳香族複素環または置換基を有する芳香族複素環のいずれかであり、Bが芳香環、置換基を有する芳香環、芳香族複素環、または置換基を有する芳香族複素環のいずれかである請求項4記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項6】 一般式(I)の $-\text{Y}-$ が、原子間結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^5-$ 、 $-\text{CSNR}^6-$ 、または $-\text{SO}_2-$ （ここで、 R^5 、 R^6 は水素原子またはアルキル基を示す）のいずれかである請求項5記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項7】 一般式(I)の $-\text{X}-$ が、原子間結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CHR}^7-$ 、 $-\text{CHR}^8-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{13}-$ 、 $-\text{CR}^{24}\text{R}^{25}-$ 、または $-\text{O}-\text{CHR}^{30}-\text{CHR}^{31}-$ （ここで、 R^7 、 R^8 、 R^{24} 、 R^{30} 、 R^{31} は水素原子、またはアルキル基のいずれかを示し、 R^{13} は水素原子、アルキル基、またはアシル基

のいずれかを示し、 R^{25} は水素原子、水酸基、アルキル基、置換基を有するアルキル基、メルカプト基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシルオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノ保護基で置換されたアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、またはシアノ基を示す)のいずれかである請求項6記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項8】 一般式(I)のAがピリジン、ピリダジン、ピリミジン、置換基を有するピリジン、置換基を有するピリダジン、置換基を有するピリミジンのいずれかを示し、Bがベンゼン環または置換基を有するベンゼン環である請求項7記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】 一般式(I)の R^1 、 R^4 がそれぞれ同じでも異なってもよく、2, 2-ジメチルシクロプロピル基、2, 2-ジクロロシクロプロピル基、2, 2-ジフルオロシクロプロピル基、または2, 2-ジブロモシクロプロピル基のいずれかであり、 $-Y-$ が $-CO-$ であり、 $n=0$ である請求項8記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項10】 一般式(I)の R^1 が2, 2-ジメチルシクロプロピル基、2, 2-ジクロロシクロプロピル基、2, 2-ジフルオロシクロプロピル基、または2, 2-ジブロモシクロプロピル基のいずれかであり、 R^4 がアリール基または置換基を有するアリール基であり、 $-Y-$ が $-CO-$ であり、 n が1~3から選ばれる整数である請求項8記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項11】 一般式(I)の R^1 が2, 2-ジメチルシクロプロピル基、2, 2-ジクロロシクロプロピル基、2, 2-ジフルオロシクロプロピル基、または2, 2-ジブロモシクロプロピル基のいずれかであり、 R^4 がアリール基または置換基を有するアリール基であり、 $-Y-$ が原子間結合であり、 n が2~4から選ばれる整数である請求項8記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項12】 一般式(I)の R^1 が置換基を有するシクロプロピル基である場合、シクロプロピル基上のカルボニル基の隣の炭素原子の絶対配置がSである請求項3乃至11のいずれか1項記載の複素環化合物または製薬学的に許容

されるその塩。

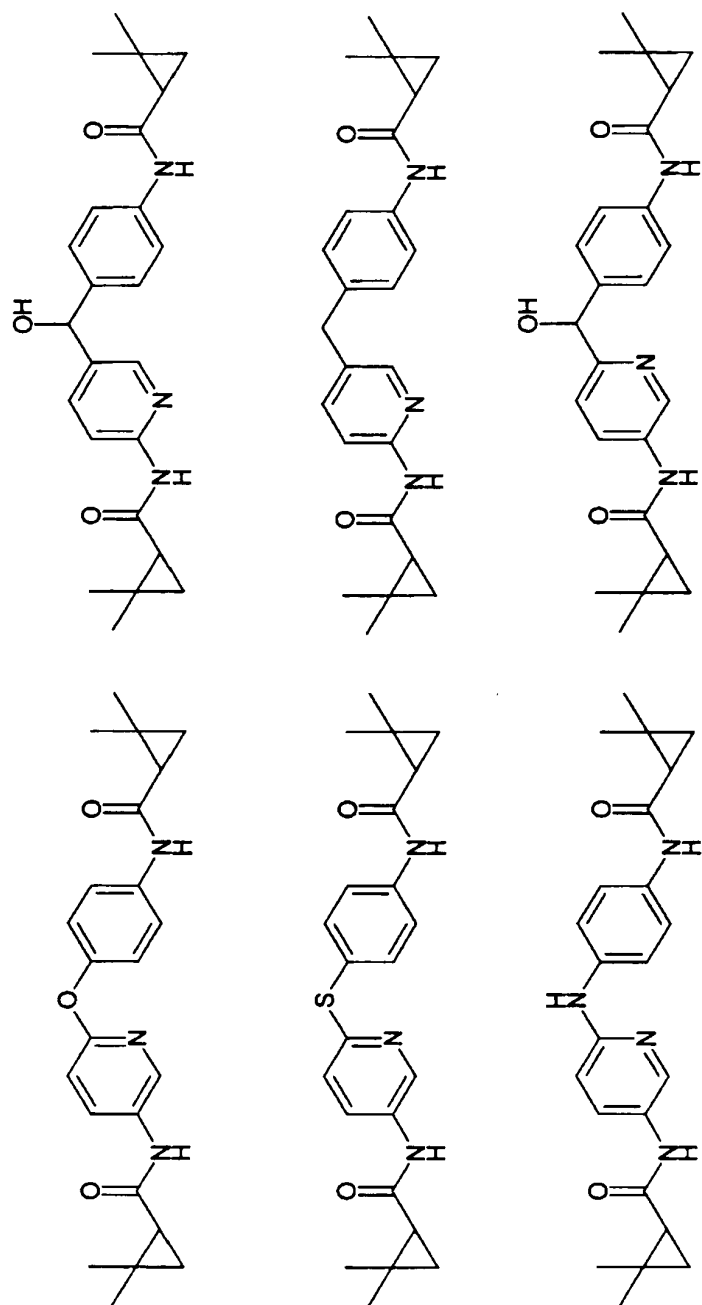
【請求項 1 3】 一般式 (I) の R^1 が置換基を有するシクロプロピル基である場合、シクロプロピル基上のカルボニル基の隣の炭素原子の絶対配置が R である請求項 3 乃至 1 1 のいずれか 1 項記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 4】 一般式 (I) の R^1 および R^4 が置換基を有するシクロプロピル基である場合、シクロプロピル基上のカルボニル基の隣の炭素原子の絶対配置が S である請求項 9 記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

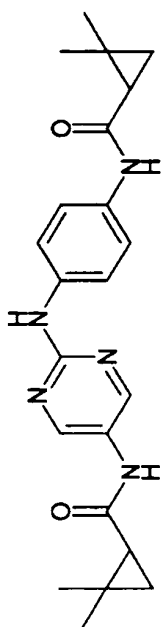
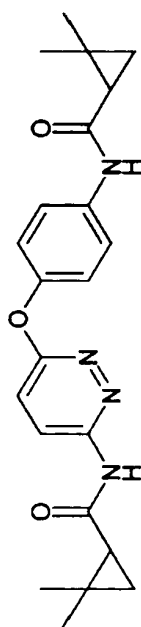
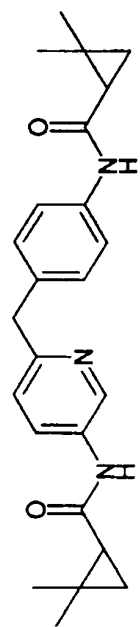
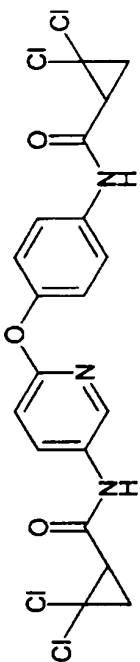
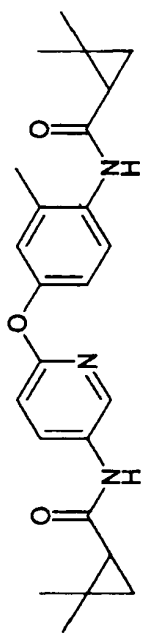
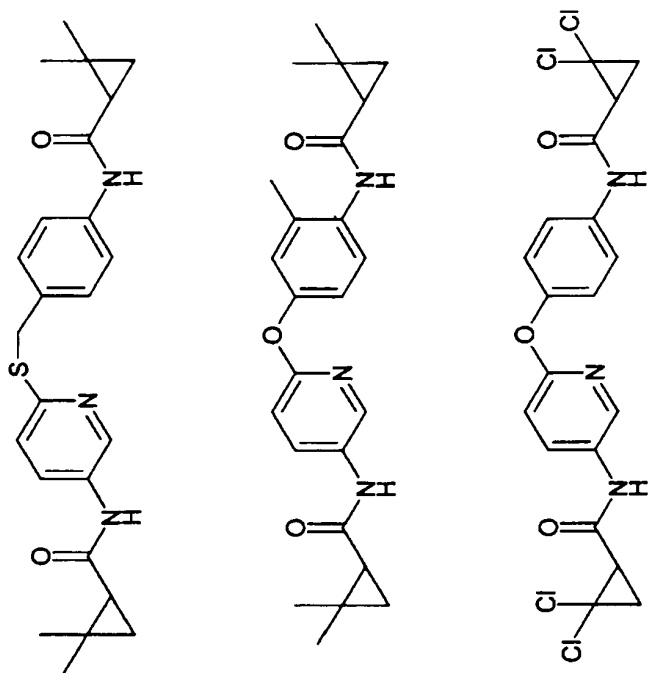
【請求項 1 5】 一般式 (I) の R^1 および R^4 が置換基を有するシクロプロピル基である場合、シクロプロピル基上のカルボニル基の隣の炭素原子の絶対配置が R である請求項 9 記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 6】 下記の式で示される化合物のいずれかである複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

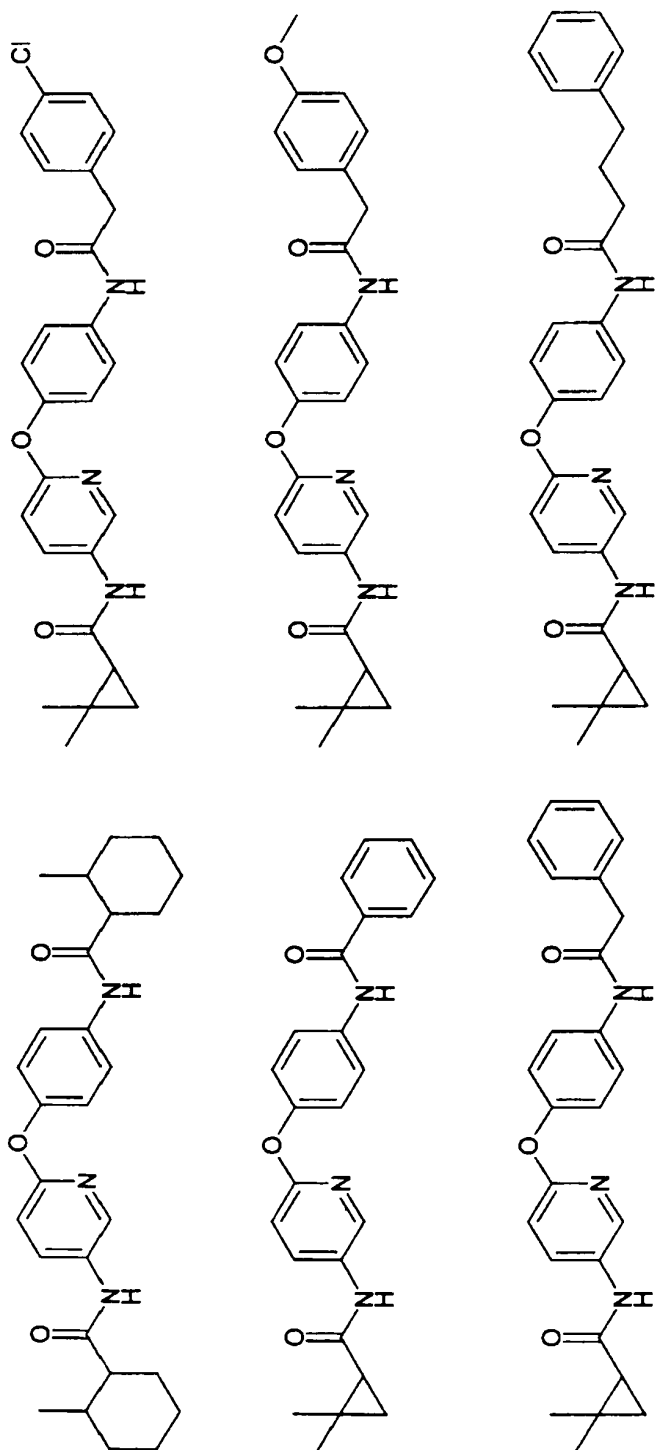
【化 2】



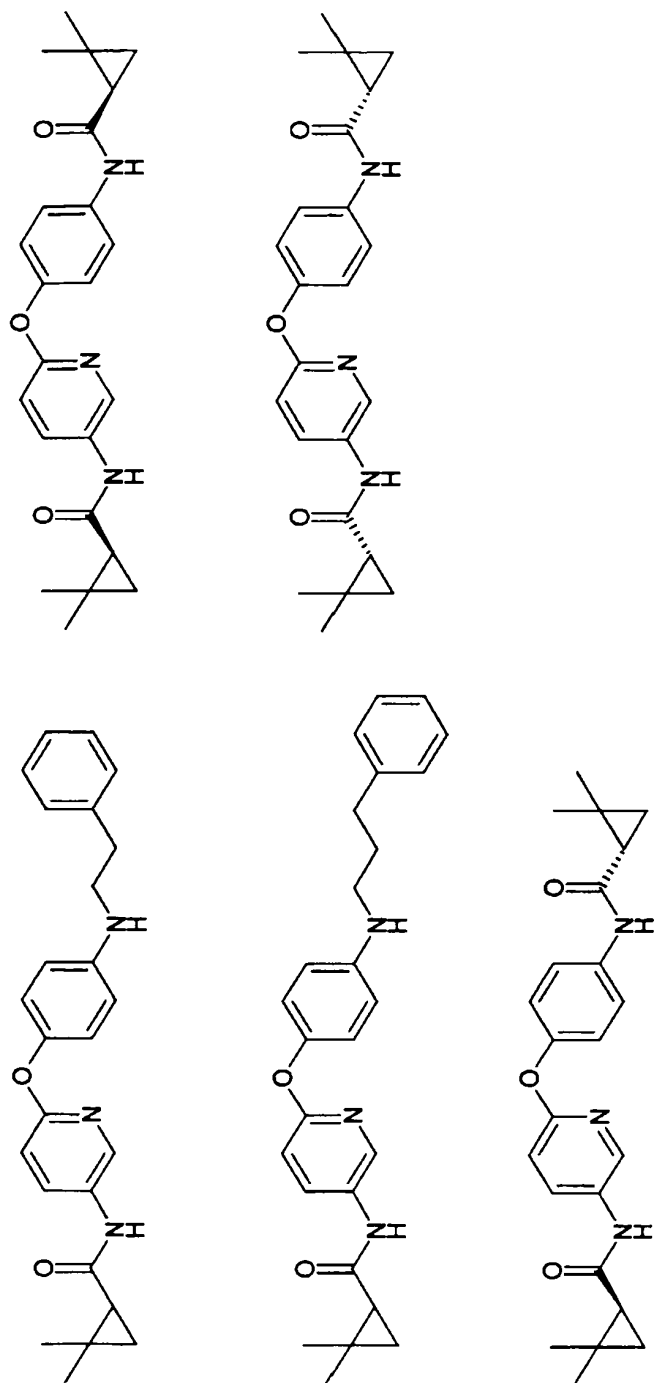
【化 3】



【化 4】



【化 5】



【請求項 17】 B がフェニレン基、 R^1 が置換基を有するシクロアルキル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を、 R^2 が水素原子、またはアルキル基を示し、 R^3 が水素原子、またはアルキル基を示し、 R^4 は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を

有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基を示し、 $-X-$ は $-O-$ 、 $-O-CHR^7-$ 、 $-CHR^8-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-O-CS-$ 、 $-CS-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-CHR^9-$ 、 $-CHR^{10}-S-$ 、 $-S-CO-$ 、 $-CO-S-$ 、 $-S-CS-$ 、 $-CS-S-$ 、 $-SO_2-NR^{11}-$ 、 $-NR^{12}-SO_2-$ 、 $-NR^{13}-$ 、 $-NR^{14}-CHR^{15}-$ 、 $-CHR^{16}-NR^{17}-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=NOR^{18})-$ 、 $-C(=CHR^{19})-$ 、 $-CO-CHR^{20}-$ 、 $-CHR^{21}-CO-$ 、 $-CO-NR^{22}-$ 、 $-NR^{23}-CO-$ 、 $-CR^{24}R^{25}-$ 、 $-CHR^{26}-CHR^{27}-$ 、または $-CR^{28}=CR^{29}-$ （ここで、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{28} 、 R^{29} は水素原子、またはアルキル基のいずれかを示し、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{22} 、 R^{23} は水素原子、アルキル基、またはアシル基のいずれかを示し、 R^{15} 、 R^{16} は水素原子、またはアルキル基のいずれかを示し、 R^{26} 、 R^{27} は水素原子、水酸基、またはアルキル基のいずれかを示し、 R^{25} は水素原子、水酸基、置換基を有していてもよいアルキル基、メルカプト基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシルオキシ基、アルキル基もしくはアミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、またはシアノ基を示す）を示し、 n は0～6から選ばれる整数を示し、 Y は $-C(O)-$ を示し、 A は少なくとも一つ以上の窒素原子を含む芳香族複素環を示す請求項1記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項18】 請求項1乃至17のいずれか1項記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする医薬組成物。

【請求項19】 請求項1乃至17のいずれか1項記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分とするAP-1活性化阻害剤またはNF- κ B活性化阻害剤。

【請求項20】 請求項1乃至17のいずれか1項記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする炎症性サイトカイン産生阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼの産生阻害剤、または炎症性細胞接着因子発

現阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は各種炎症性疾患の治療剤に関する。

【従来の技術】

各種の炎症性疾患、リウマチ、免疫反応性疾患、癌転移、ウイルス性疾患は、炎症性サイトカインやマトリックスメタロプロテアーゼの異常産生、炎症性細胞接着因子の発現増加などによって引き起こされる事が知られている。これらの疾患に対する薬剤はこれまで多くの物が開発されてきてはいるが、さらに薬効が高く、副作用の少ない安全性の高い薬剤が求められていた。

各種の慢性炎症性疾患は、細胞外からの持続的刺激により、様々なサイトカイン（特に炎症性のものとして、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、TNFなど）や接着因子、組織破壊酵素（マトリックスメタロプロテアーゼなど）などの炎症メディエーターが持続的に生産され、その結果病態が形成されていると考えられている。

【0002】

これらの炎症メディエーターは細胞外からの刺激により、それらの遺伝子発現が活性化されて生産されるが、そのときに最も重要な役割を担うものが、AP-1またはNF- κ Bとして知られる転写因子（TF）であり、AP-1またはNF- κ Bの活性化を止めることができれば、炎症の増大化・慢性化を防ぐことができ、関節リウマチや種々の自己免疫疾患などの炎症性疾患の有望な治療法となることが予想される。

実際、細胞内のAP-1またはNF- κ Bの活性化を強く阻害するグルココルチコイドホルモン（GC）が強力な抗炎症剤ならびに免疫抑制剤として用いられているが、GCはホルモン作用からなる多彩な副作用及びリバウンド現象があり、医薬品としての使用は制限されるのが実状である。

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、薬効が高く、副作用が少ない、慢性炎症性疾患の治療用に有効な新

規化合物を提供する事を目的とする。

本発明は、又、該新規化合物を含有する医薬組成物を提供する事を目的とする。

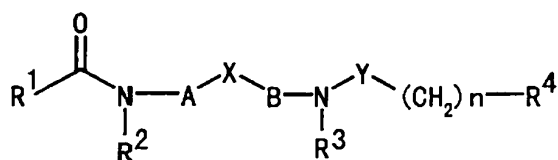
【課題を解決するための手段】

本発明者らは慢性炎症性疾患の治療薬として有用な、強力な A P - 1 または N F - k a p p a B 活性化阻害活性を持つ化合物を鋭意検討した結果、一般式 (I) で示される化合物が存在することを見だし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、下記一般式 (I) で示される複素環化合物、または製薬学的に許容されるその塩を提供する。

【 0 0 0 3 】

【化 6】



(I)

【 0 0 0 4 】

〔式中、 R^1 はシクロアルキル基、置換基を有するシクロアルキル基、シクロアルケニル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を、 R^2 、 R^3 は水素原子、またはアルキル基を示し、 R^4 はアルキル基、置換基を有するアルキル基、アルケニル基、置換基を有するアルケニル基、シクロアルキル基、置換基を有するシクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換基を有するシクロアルケニル基、アリール基、置換基を有するアリール基、環内に 1 以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基、または置換基を有し環内に 1 以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基を示し、A は複素環または置換基を有する複素環を示し、B は芳香環、置換基を有する芳香環、複素環、または置換基を有する複素環を示し、n は 0 ～ 6 から選ばれる整数を示し、- Y - は原子間結合、- C O -、- C O - O -、- C O - N R⁵ -、- C S - N R⁶ -、- S O -、- S O₂ - (ここで、 R^5 、 R^6 は水素原子またはアルキル基を示す) を示し、- X - は原子間結合、- O -、- O -

CHR^7- 、 $-\text{CHR}^8-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CHR}^9-$ 、 $-\text{CHR}^{10}-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CS}-$ 、 $-\text{CS}-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{NR}^{12}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{13}-$ 、 $-\text{NR}^{14}-\text{CHR}^{15}-$ 、 $-\text{CHR}^{16}-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{18})-$ 、 $-\text{C}(=\text{CHR}^{19})-$ 、 $-\text{CO}-\text{CHR}^{20}-$ 、 $-\text{CHR}^{21}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{22}-$ 、 $-\text{NR}^{23}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CR}^{24}\text{R}^{25}-$ 、 $-\text{CHR}^{26}-\text{CHR}^{27}-$ 、 $-\text{CR}^{28}=\text{CR}^{29}-$ 、 $-\text{O}-\text{CHR}^{30}-\text{CHR}^{31}-$ （ここで、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} は水素原子、またはアルキル基のいずれかを示し、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{22} 、 R^{23} は水素原子、アルキル基、またはアシル基のいずれかを示し、 R^{26} 、 R^{27} は水素原子、水酸基、またはアルキル基のいずれかを示し、 R^{25} は水素原子、水酸基、アルキル基、置換基を有するアルキル基、メルカプト基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシルオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノ保護基で置換されたアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、またはシアノ基を示す）を示す]

【 0 0 0 5 】

また、本発明は上記複素環化合物またはその製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする AP-1 または NF- κ B 活性化阻害剤、炎症性サイトカイン産生阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼの産生阻害剤、炎症性細胞接着因子発現阻害剤であり、抗炎症剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、癌転移抑制剤、抗ウイルス剤または動脈硬化治療薬として用いることができる。

なお、上記化合物中の R^1 が置換基を有するシクロアルキル基である本発明の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩の効果が高い。中でも特に R^1 が置換基を有するシクロプロピル基、なかでも 2, 2-ジメチルシクロプロピル基または 2, 2-ジクロロシクロプロピル基のいずれかである場合に効果が高い。そのなかでも R^4 が 2, 2-ジメチルシクロプロピル基または 2, 2-ジクロロシクロプロピル基のいずれかであり、 $-\text{Y}-$ が $-\text{CO}-$ であり、 $n=0$ である化合物、 R^4 がアリール基または置換基を有するアリール基であり、 $-\text{Y}-$ が

CO-であり、 $n = 1$ である化合物、 R^4 がアリール基または置換基を有するアリール基であり、-Y-が原子間結合であり、 n が1または2である化合物の効果が高い。

【0006】

【発明の実施の形態】

本発明におけるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子があげられる。

アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基を示し、具体的には例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*tert*-ペンチル基、ネオペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、2-ヘキシル基などがあげられ、好ましくはメチル基、エチル基などがあげられる。

アルケニル基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルケニル基を示し、具体的には例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基などがあげられる。

シクロアルキル基とは、炭素数3～6の環状のアルキル基を示し、具体的には例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などがあげられ、より好ましくはシクロプロピル基である。

シクロアルケニル基とは、炭素数3～6の環状のアルケニル基を示し、具体的には例えば、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基などがあげられる。

ヘテロ原子とは、具体的には例えば酸素原子、硫黄原子、窒素原子などがあげられ、より好ましくは窒素原子である。

【0007】

アリール基とは、具体的には例えばフェニル基、インデニル基、ナフチル基、フルオレニル基などがあげられ、好ましくはフェニル基があげられる。

環内に1以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基とは、具体的には例えば、ピラニル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基、フリル基

、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピラゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、インドリル基などがあげられ、好ましくはピリジル基、ピリミジル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基であり、より好ましくはピリジル基である。

アシル基とは、ホルミル基、または炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖もしくは環状のアルキル基を有するアシル基、または置換されていてもよいアリール基を有するアシル基であり、具体的には例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、イソブチロイル基、バレロイル基、イソバレロイル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基、ベンゾイル基、ナフトイル基などがあげられる。

【0008】

アシルオキシ基とは、ホルミルオキシ基、または炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖もしくは環状のアルキル基を有するアシルオキシ基、または置換されていてもよいアリール基を有するアシルオキシ基を示し、具体的には例えばホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチロイルオキシ基、イソブチロイルオキシ基、バレロイルオキシ基、イソバレロイルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基、アクリロイルオキシ基、メタクリロイルオキシ基、クロトノイルオキシ基、イソクロトノイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ナフトイルオキシ基などがあげられる。

アルコキシ基とは、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖または環状のアルキル基を有するアルコキシ基を示し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などがあげられ、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基などがあげられる。

【0009】

アルキルチオ基とは、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状または環状のアルキル基を有するアルキルチオ基を示し、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチ

オ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロブチルチオ基などがあげられる。

アルキルアミノ基とは、アルキル基で一置換もしくは二置換されたアミノ基であり、そのアルキル基の例は前記「アルキル基」で示したものがあげられる。具体的には例えば、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、メチルエチルアミノ基などがあげられる。

アミノ保護基とは、通常用いられる保護基であり、アミノ基を諸反応から保護するものであれば特に限定されない。具体的には、ホルミル基、アセチル基、ピバロイル基などのアシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、（フルオレン-9-イル）メトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基などがあげられる。

【0010】

アルコキシカルボニル基とは、具体的には例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基などがあげられる。

R^1 における「置換基を有するシクロアルキル基」、「置換基を有するシクロアルケニル基」、「置換基を有するシクロプロピル基」の「置換基を有する」とは、少なくとも1個以上の置換基により置換されていることを示し、該置換基は同一または異なってもよく、また置換基の位置は任意であって、特に限定されるものではない。具体的には例えば、ハロゲン原子、アルキル基、置換されたアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルキルアミノ基、またはアミノ保護基で置換されたアミノ基などを示す。

【0011】

R^4 における「置換基を有するアルキル基」の「置換基を有する」とは、少なくとも1個以上の置換基により置換されていることを示し、該置換基は同一また

は異なってもよく、また置換基の位置は任意であって、特に限定されるものではない。具体的には例えば、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルキルアミノ基、またはアミノ保護基で置換されたアミノ基などを示す。

R^4 における「置換基を有するシクロアルキル基」、「置換基を有するシクロアルケニル基」の「置換基を有する」とは、少なくとも1個以上の置換基により置換されていることを示し、該置換基は同一または異なってもよく、また置換基の位置は任意であって、特に限定されるものではない。具体的には例えば、ハロゲン原子、アルキル基、置換されたアルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルキルアミノ基、またはアミノ保護基で置換されたアミノ基などを示す。

R^4 における「置換基を有するアリール基」、「置換基を有する1以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基」の「置換基を有する」とは、環上に1～3個の置換基を有することを示し、該置換基は同一または異なってもよく、また置換基の位置は任意であって、特に限定されるものではない。具体的には例えば、ハロゲン原子、アルキル基、置換されたアルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルキルアミノ基、またはアミノ保護基で置換されたアミノ基などを示す。

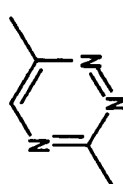
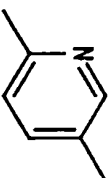
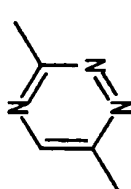
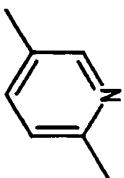
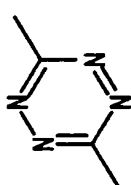
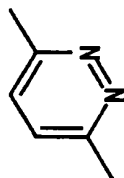
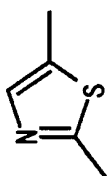
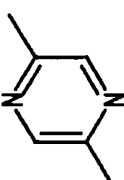
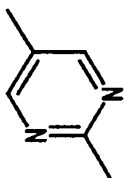
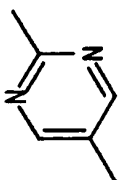
【0012】

Aにおける「複素環または置換基を有する複素環」、Bにおける「複素環、または置換基を有する複素環」の「複素環」とは、炭素および窒素、酸素、イオウなどで構成される5～7員の単環または2つの環からなる複素環をあらわし、具体的には例えば、ピリジン、ジヒドロピラン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、ピロール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、ベンゾピラゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ピラゾロピリジン、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、ベンゾジアゼピンなどがあげられる。好

ましくは下図で表される複素環であり、より好ましくはピリジンである。なお A , B における両側の結合、すなわち A における NR^2 および X との結合、B における X および NR^3 との結合の結合位置は任意であって、特に限定されるものではない。

【 0 0 1 3 】

【 化 7 】



【 0 0 1 4 】

上記式中、最初の 2 つが好ましい。

A における「芳香族複素環または置換基を有する芳香族複素環」、B における「芳香族複素環、または置換基を有する芳香族複素環」の「芳香族複素環」とは、炭素および窒素、酸素、イオウなどで構成される 5 ～ 7 員の単環または 2 つの環からなる不飽和の芳香族複素環をあらわし、具体的には例えば、ピリジン、ジヒドロピラン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、ピロール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾール、インドール、ベンゾピラゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ピラゾロピリジン、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、ベンゾジアゼピンなどがあげられる。

【 0 0 1 5 】

B における「芳香環、置換基を有する芳香環」の「芳香環」とは、炭素原子で構成される単環または 2 つの環からなる芳香環をあらわし、具体的には例えばベンゼン、ナフタレン、インデン、ナフタレンなどがあげられ、好ましくはベンゼンがあげられる。なお B の両側の結合、すなわち X および NR^3 との結合の結合位置は任意であって、特に限定されるものではない。

A における「置換基を有する複素環」、B における「置換基を有する芳香環」の「置換基を有する」とは、環上に 1 ～ 3 個の置換基を有することを示し、該置換基は同一または異なっていてよく、また置換基の位置は任意であって、特に限定されるものではない。具体的には例えば、ハロゲン原子、アルキル基、置換されたアルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルキルアミノ基、またはアミノ保護基で置換されたアミノ基などを示す。

【 0 0 1 6 】

本発明において、一般式 (I) で表される請求項 1 記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩としては、式中、B がフェニレン基、 R^1 が置換基

を有するシクロアルキル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を、 R^2 が水素原子、またはアルキル基を示し、 R^3 が水素原子、またはアルキル基を示し、 R^4 は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基を示し、 $-X-$ は $-O-$ 、 $-O-CHR^7-$ 、 $-CHR^8-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-O-CS-$ 、 $-CS-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-CHR^9-$ 、 $-CHR^{10}-S-$ 、 $-S-CO-$ 、 $-CO-S-$ 、 $-S-CS-$ 、 $-CS-S-$ 、 $-SO_2-NR^{11}-$ 、 $-NR^{12}-SO_2-$ 、 $-NR^{13}-$ 、 $-NR^{14}-CHR^{15}-$ 、 $-CHR^{16}-NR^{17}-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=NOR^{18})-$ 、 $-C(=CHR^{19})-$ 、 $-CO-CHR^{20}-$ 、 $-CHR^{21}-CO-$ 、 $-CO-NR^{22}-$ 、 $-NR^{23}-CO-$ 、 $-CR^{24}R^{25}-$ 、 $-CHR^{26}-CHR^{27}-$ 、または $-CR^{28}=CR^{29}-$ （ここで、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{28} 、 R^{29} は水素原子、またはアルキル基のいずれかを示し、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{22} 、 R^{23} は水素原子、アルキル基、またはアシル基のいずれかを示し、 R^{15} 、 R^{16} は水素原子、またはアルキル基のいずれかを示し、 R^{26} 、 R^{27} は水素原子、水酸基、またはアルキル基のいずれかを示し、 R^{25} は水素原子、水酸基、置換基を有していてもよいアルキル基、メルカプト基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシルオキシ基、アルキル基もしくはアミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、またはシアノ基を示す）を示し、 n は0～6から選ばれる整数を示し、 Y は $-C(O)-$ を示し、 A は少なくとも一つ以上の窒素原子を含む芳香族複素環を示すものがあげられる。

本発明では、又、一般式(I)で表される請求項1記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩としては、式中、次のものが好ましい。

【0017】

R^1 としては、置換基を有するシクロアルキル基が好ましく、置換基を有するシクロプロピル基がより好ましく、2, 2-ジメチルシクロプロピル基、2, 2-ジクロロシクロプロピル基、2, 2-ジフルオロシクロプロピル基、または2

， 2-ジブロモシクロプロピル基のいずれかがさらに好ましい。又、2，2-ジメチルシクロプロピル基と2，2-ジクロロシクロプロピル基が特に好ましい。

R^1 が置換基を有する2，2-ジメチルシクロプロピル基である場合、シクロプロピル基上のカルボニル基の隣の炭素原子の絶対配置がSであるのが好ましい。

R^2 としては、水素原子又はメチル基が好ましく、水素原子がより好ましい。

R^3 としては、水素原子又はメチル基が好ましく、水素原子がより好ましい。

R^4 としては、置換基を有するシクロアルキル基又は置換基を有するアリール基が好ましく、置換基を有するシクロプロピル基がより好ましく、2，2-ジメチルシクロプロピル基、2，2-ジクロロシクロプロピル基、2，2-ジフルオロシクロプロピル基、または2，2-ジブロモシクロプロピル基のいずれかがさらに好ましい。又、2，2-ジメチルシクロプロピル基と2，2-ジクロロシクロプロピル基が特に好ましい。

【0018】

R^4 が置換基を有する2，2-ジメチルシクロプロピル基である場合、シクロプロピル基上のカルボニル基の隣の炭素原子の絶対配置がSであるのが好ましい。

さらに、 R^1 および R^4 が置換基を有する2，2-ジメチルシクロプロピル基である場合、 R^1 のシクロプロピル基上のカルボニル基の隣の炭素原子の絶対配置が両方ともSであるのが好ましい。

Aとしては、芳香族複素環または置換基を有する芳香族複素環のいずれかが好ましく、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、置換基を有するピリジン、置換基を有するピリダジン、置換基を有するピリミジンのいずれかがより好ましい。

Bとしては、芳香環、置換基を有する芳香環、芳香族複素環、または置換基を有する芳香族複素環のいずれかが好ましく、ベンゼン環または置換基を有するベンゼン環がより好ましい。

【0019】

Xとしては、原子間結合、 $-O-$ 、 $-O-CHR^7-$ 、 $-CHR^8-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{13}-$ 、 $-CR^{24}R^{25}-$ 、または $-O-CHR^{30}-CHR^{31}-$ （ここで

、 R^7 、 R^8 、 R^{24} 、 R^{30} 、 R^{31} は水素原子、またはアルキル基のいずれかを示し、 R^{13} は水素原子、アルキル基、またはアシル基のいずれかを示し、 R^{25} は水素原子、水酸基、アルキル基、置換基を有するアルキル基、メルカプト基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシルオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノ保護基で置換されたアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、またはシアノ基を示す)が好ましく、 $-X-$ が、 $-O-$ 、 $O-CHR^7-$ 、 $-CHR^8-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{13}-$ 、または $-CR^{24}R^{25}-$ (ここで、 R^7 、 R^8 、 R^{24} は水素原子、またはアルキル基のいずれかを示し、 R^{13} は水素原子、アルキル基、またはアシル基のいずれかを示し、 R^{25} は水素原子、水酸基、置換基を有していてもよいアルキル基、メルカプト基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシルオキシ基、アルキル基もしくはアミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、またはシアノ基を示す)がより好ましい。

Yとしては、原子間結合、 $-CO-$ 、 $-CONR^5-$ 、 $-CSNR^6-$ 、または $-SO_2-$ (ここで、 R^5 、 R^6 は水素原子またはアルキル基を示す)が好ましく、 $-CO-$ がより好ましい。

【0020】

本発明では、さらに、 R^1 と R^4 がそれぞれ同じでも異なってもよく、2, 2-ジメチルシクロプロピル基、2, 2-ジクロロシクロプロピル基、2, 2-ジフルオロシクロプロピル基、または2, 2-ジブロモシクロプロピル基のいずれかであり、 $-Y-$ が $-CO-$ であり、 $n=0$ であるのが好ましい。

本発明では、又、 R^1 が2, 2-ジメチルシクロプロピル基、2, 2-ジクロロシクロプロピル基、2, 2-ジフルオロシクロプロピル基、または2, 2-ジブロモシクロプロピル基のいずれかであり、 R^4 がアリール基または置換基を有するアリール基であり、 $-Y-$ が $-CO-$ であり、 n が1~3から選ばれる整数であるのが好ましい。

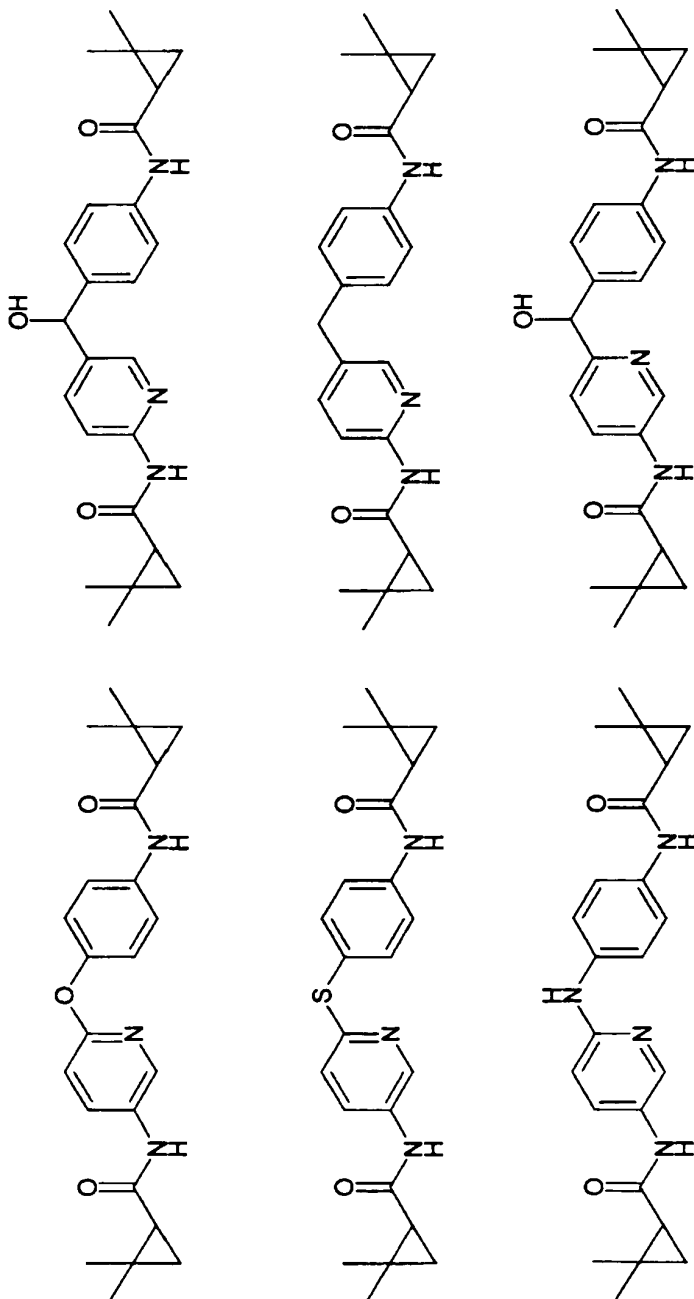
本発明では、又、 R^1 が2, 2-ジメチルシクロプロピル基、2, 2-ジクロロシクロプロピル基、2, 2-ジフルオロシクロプロピル基、または2, 2-ジブロモシクロプロピル基のいずれかであり、 R^4 がアリール基または置換基を有

するアリール基であり、-Y-が原子間結合であり、nが2～4から選ばれる整数であるのが好ましい。

本発明では、さらに、下記の式で示される化合物のいずれかである複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩が好ましい。

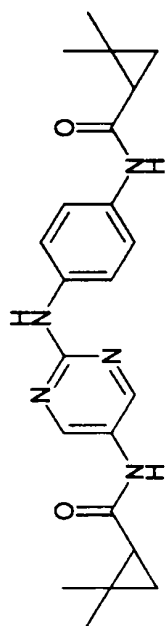
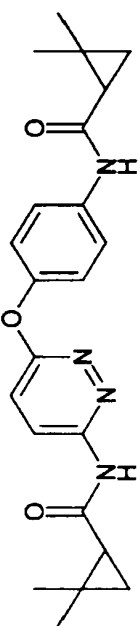
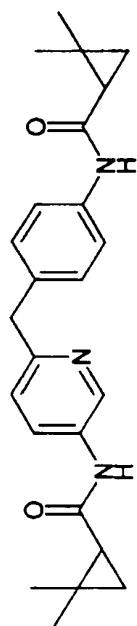
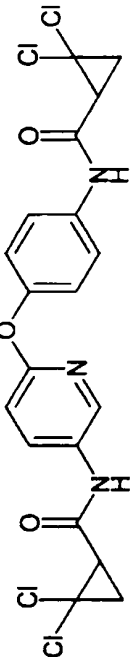
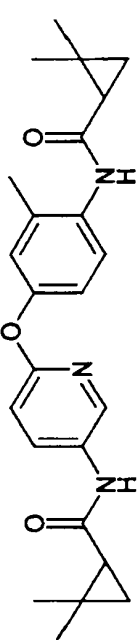
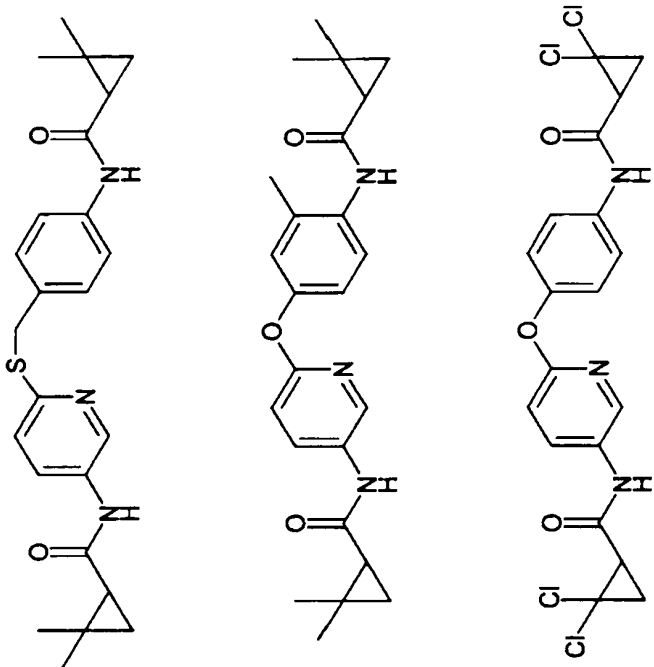
【0021】

【化8】



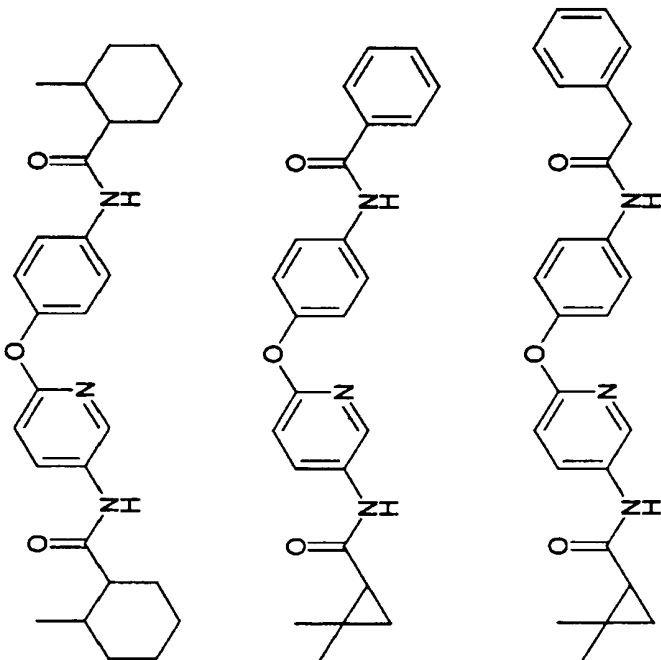
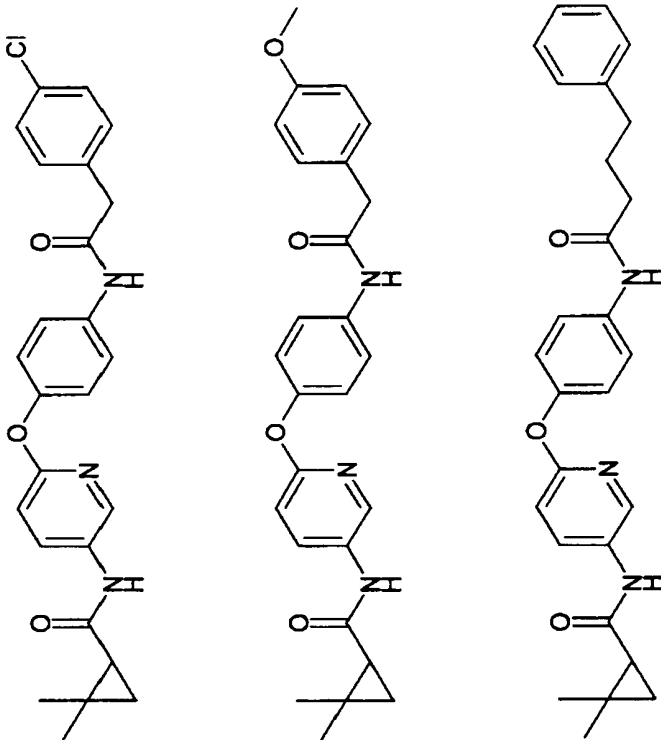
【 0 0 2 2 】

【 化 9 】



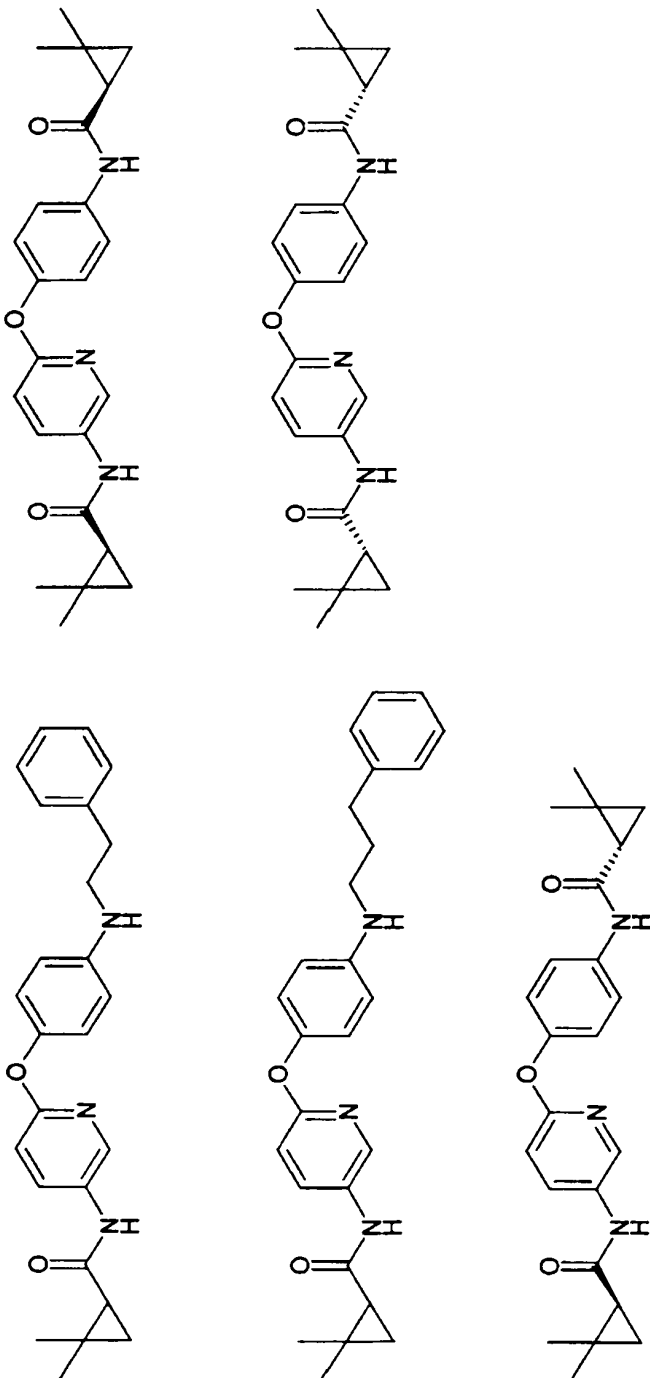
【 0 0 2 3 】

【 化 1 0 】



【 0 0 2 4 】

【 化 1 1 】



【 0 0 2 5 】

製薬学的に許容される塩とは、具体的には例えば十分に酸性である本発明化合物についてはそのアンモニウム塩、アルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩などが例示され、これらが好ましい）、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩、マグネシウム塩などが例示され、これらが好ましい）、有機塩基の塩としてはたとえばジシクロヘキシルアミン塩、ベンザチン塩、N-メチル-D-グルカン塩、ヒドラバミン塩、アルギニンまたはリジンのようなアミノ酸の塩などが挙げられる。さらに十分に塩基性である本発明化合物についてはその酸付加塩、例えば塩酸、硫酸、硝酸、りん酸などの無機酸塩、または酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、モノメチル硫酸等の有機酸塩などが挙げられる。また、場合によっては含水物あるいは水和物であってもよい。

【 0 0 2 6 】

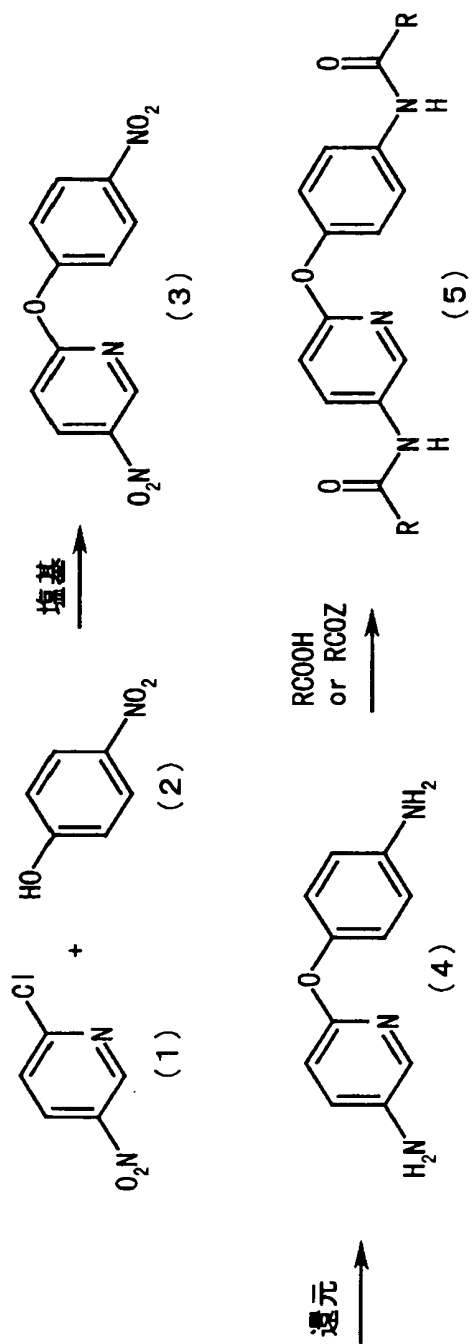
なお本発明は、全ての光学異性体及び幾何異性体などの異性体、水和物、溶媒和物もしくは結晶形を包含するものである。

本発明の化合物は以下の方法により合成することができる。

例えば本発明の化合物（I）において、Xが酸素原子で、Yがカルボニル基で、 $n = 0$ で、Aがピリジンで、Bがベンゼンで、 R^1 および R^4 が同一のものは、下記に示すように対応するジアミン化合物を先に合成し、これを原料としてそれぞれ対応する2当量以上の酸クロライド等の酸ハライドを塩基存在下反応させるか、または2当量以上のカルボン酸を縮合剤存在下反応させることにより目的とする化合物を得ることができる。

【 0 0 2 7 】

【 化 1 2 】



【 0 0 2 8 】

(Rは置換基を有するシクロアルキル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を、Zはハロゲン原子を示す。)

また上記の反応を応用することにより、Xが窒素原子、硫黄原子の化合物、Aがピリジン以外の複素環である化合物、Bがベンゼン環以外の芳香環または複素環である化合物も合成することができる。

例えば本発明の化合物(I)において、Xが炭素原子、Yがカルボニル基で、 $n = 0$ で、Aがピリジンで、Bがベンゼンで、 R^1 および R^4 が同一のものは、下記に示すように対応するジアミン化合物を先に合成し、これを原料としてそれぞれ対応する2当量以上の酸クロライド等の酸ハライドを塩基存在下反応させるか、または2当量以上のカルボン酸を縮合剤存在下反応させることによりケトン体に導き、これをさらに還元してアルコール体に、さらに還元してメチレン体を合成することができる。

【 0 0 3 0 】

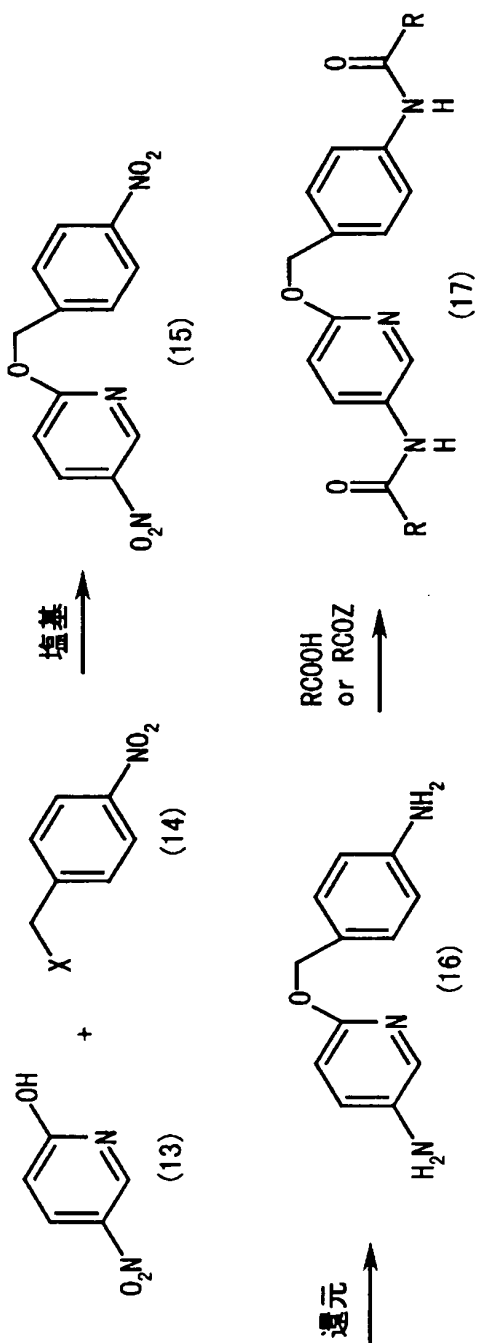
(Rは置換基を有するシクロアルキル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を、Zはハロゲン原子を示す。)

また本反応において例えば(XI)以降の手順を変更し、加水分解を先に行いアミン体を生成しこれを先にアシル化するなど、アミド置換基を順次導入することにより、化合物の両端のアミド置換基が異なる化合物を合成することもできる。

例えば本発明の化合物(I)において、-X-が-OCH₂-で、Yがカルボニル基で、n=0で、Aがピリジンで、Bがベンゼンで、R¹およびR⁴が同一のものは、下記に示すように対応するジアミン化合物を先に合成し、これを原料としてそれぞれ対応する2当量以上の酸クロライド等の酸ハライドを塩基存在下反応させるか、または2当量以上のカルボン酸を縮合剤存在下反応させることにより目的とする化合物を得ることができる。

【 0 0 3 1 】

【 化 1 4 】



【 0 0 3 2 】

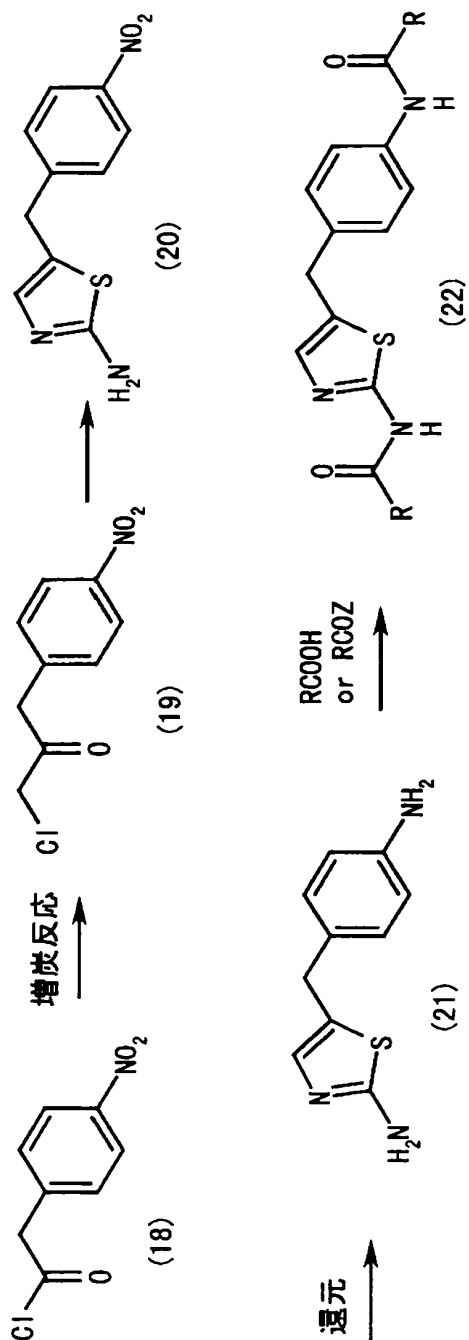
(Rは置換基を有するシクロアルキル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を、Xはハロゲン原子などの脱離基を、Zはハロゲン原子を示す。)

また上記の反応を応用することにより、 $-X-$ が $-OCH_2CH_2CH_2-$ 、または $-SCH_2-$ である化合物などを合成することができる。

例えば本発明の化合物(I)において、 $-X-$ が $-CH_2-$ で、Yがカルボニル基で、 $n=0$ で、Aがチアゾールで、Bがベンゼンで、 R^1 および R^4 が同一のものは、下記に示すように対応するジアミン化合物を先に合成し、これを原料としてそれぞれ対応する2当量以上の酸クロライド等の酸ハライドを塩基存在下反応させるか、または2当量以上のカルボン酸を縮合剤存在下反応させることにより目的とする化合物を得ることができる。

【0033】

【化15】



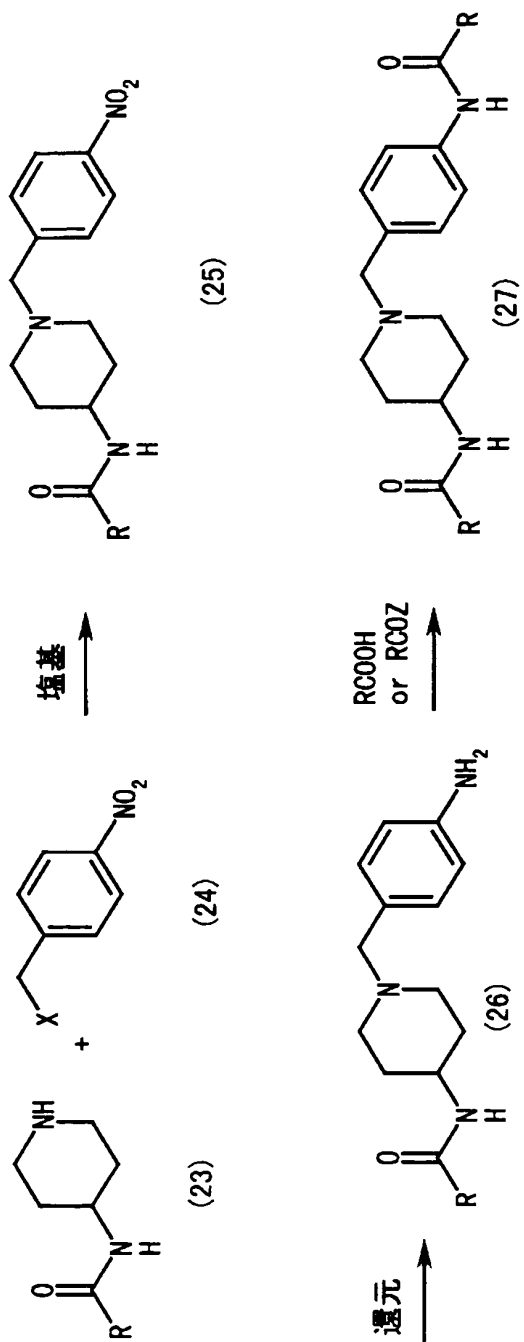
【 0 0 3 4 】

(Rは置換基を有するシクロアルキル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を、Zはハロゲン原子を示す。)

例えば本発明の化合物(I)において、-X-が-CH₂-で、Yがカルボニル基で、n=0で、Aがピペリジン、Bがベンゼンで、R¹およびR⁴が同一のものは、下記に示すように対応するジアミン化合物を先に合成し、これを原料としてそれぞれ対応する2当量以上の酸クロライド等の酸ハライドを塩基存在下反応させるか、または2当量以上のカルボン酸を縮合剤存在下反応させることにより目的とする化合物を得ることができる。

【 0 0 3 5 】

【 化 1 6 】



【 0 0 3 6 】

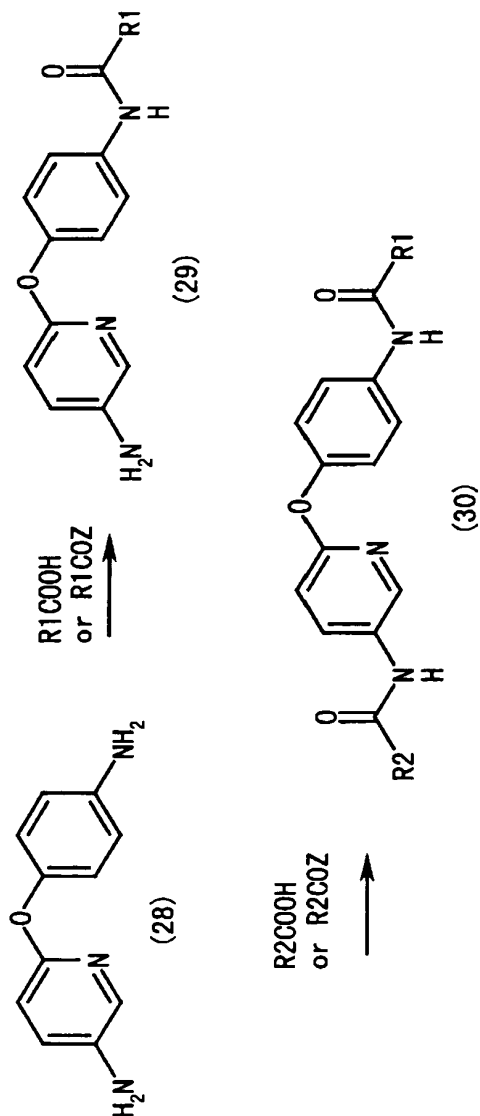
(Rは置換基を有するシクロアルキル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を、Xはハロゲン原子などの脱離基を、Zはハロゲン原子を示す。)

また上記の反応を応用することにより、 $-X-$ が $-CH_2CH_2-$ である化合物などを合成することができる。

例えば本発明の化合物(I)において、Xが酸素原子で、Yがカルボニル基で、 $n=0$ で、Aがピリジンで、Bがベンゼンで、 R^1 および R^4 が異なるものは、たとえば下記に示すように、対応するジアミン化合物を原料とし、それぞれ対応する酸クロライド等の酸ハライドをジアミン化合物に対して約1当量、塩基存在下反応させるか、またはカルボン酸をジアミン化合物に対して約1当量、縮合剤存在下反応させることにより、ジアミン化合物の片端に置換基を導入し、さらに前段階で用いた酸ハライドまたはカルボン酸とは異なる構造を有する、酸ハライドまたはカルボン酸を同様に反応させ目的とする化合物を得ることができる。

【 0 0 3 7 】

【 化 1 7 】



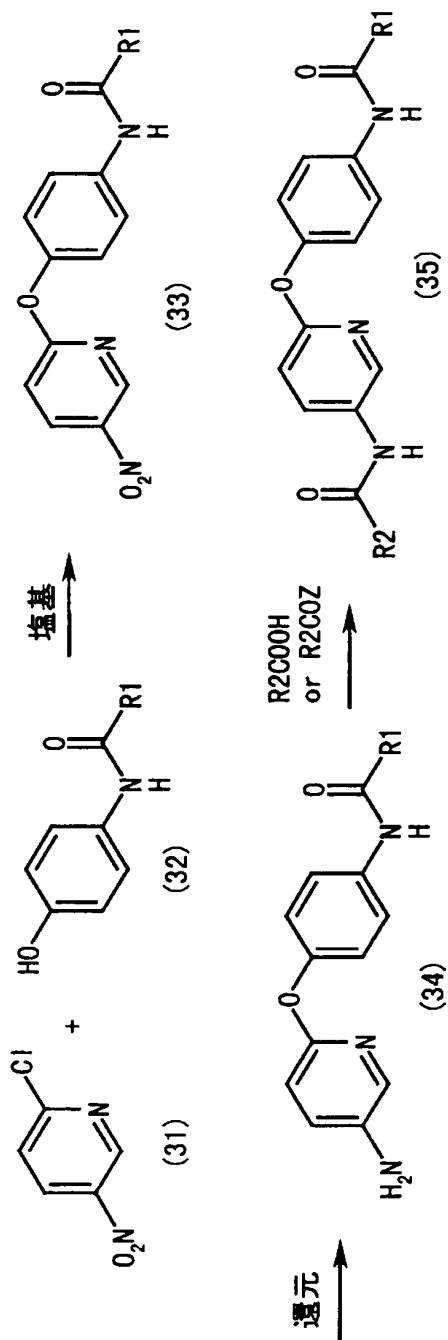
【 0 0 3 8 】

(R 1 はアルキル基、置換基を有するアルキル基、シクロアルキル基、置換基を有するシクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換基を有するシクロアルケニル基、アリール基、置換基を有するアリール基、1以上のヘテロ原子を有する複素環、または置換基を有する1以上のヘテロ原子を有する複素環を、 R 2 は置換基を有するシクロアルキル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を、 Z はハロゲン原子を示す。)

また上記以外の方法、たとえば下記に示すように段階的にアシル基を導入することによっても、 R^1 および R^4 が異なるものを合成することができる。

【0039】

【化18】



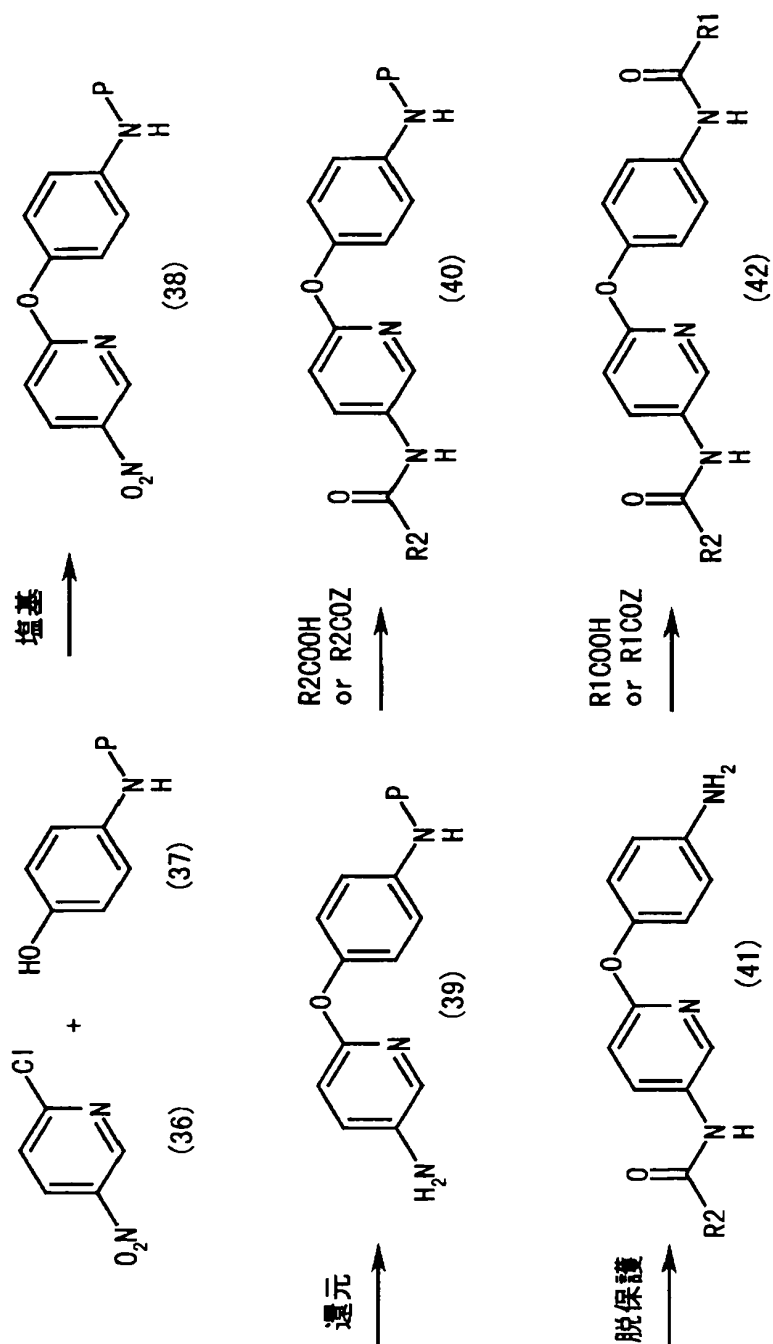
【 0 0 4 0 】

(R¹ はアルキル基、置換基を有するアルキル基、シクロアルキル基、置換基を有するシクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換基を有するシクロアルケニル基、アリール基、置換基を有するアリール基、1 以上のヘテロ原子を有する複素環、または置換基を有する 1 以上のヘテロ原子を有する複素環を、R² は置換基を有するシクロアルキル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を、Z はハロゲン原子を示す。)

さらに、たとえば下記に示すように中間体としてアミン保護体を合成することにより R¹ の置換基を最後に導入する方法を用いても、R¹ および R⁴ が異なるものを合成することができる。

【0041】

【化19】



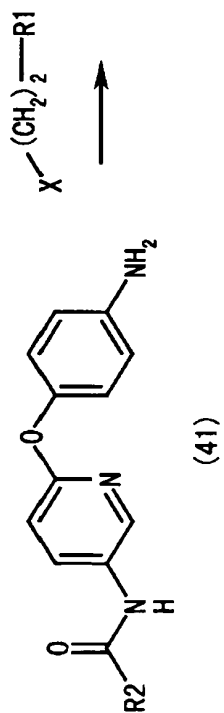
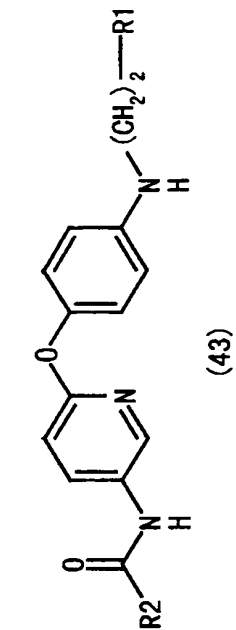
【 0 0 4 2 】

(R 1 はアルキル基、置換基を有するアルキル基、シクロアルキル基、置換基を有するシクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換基を有するシクロアルケニル基、アリール基、置換基を有するアリール基、1 以上のヘテロ原子を有する複素環、または置換基を有する 1 以上のヘテロ原子を有する複素環を、R 2 は置換基を有するシクロアルキル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を、Z はハロゲン原子を、P はアミノ保護基を示す。)

例えば本発明の化合物 (I) において、X が酸素原子で、Y が原子間結合で、 $n = 2$ で、A がピリジンで、B がベンゼンで示されるものは、たとえば下記に示すようにモノアミド化合物を原料とし、それぞれ対応するハロゲン化アルキル等のアルキル化剤を塩基存在下反応させることにより目的とする化合物を得ることができる。

【 0 0 4 3 】

【 化 2 0 】



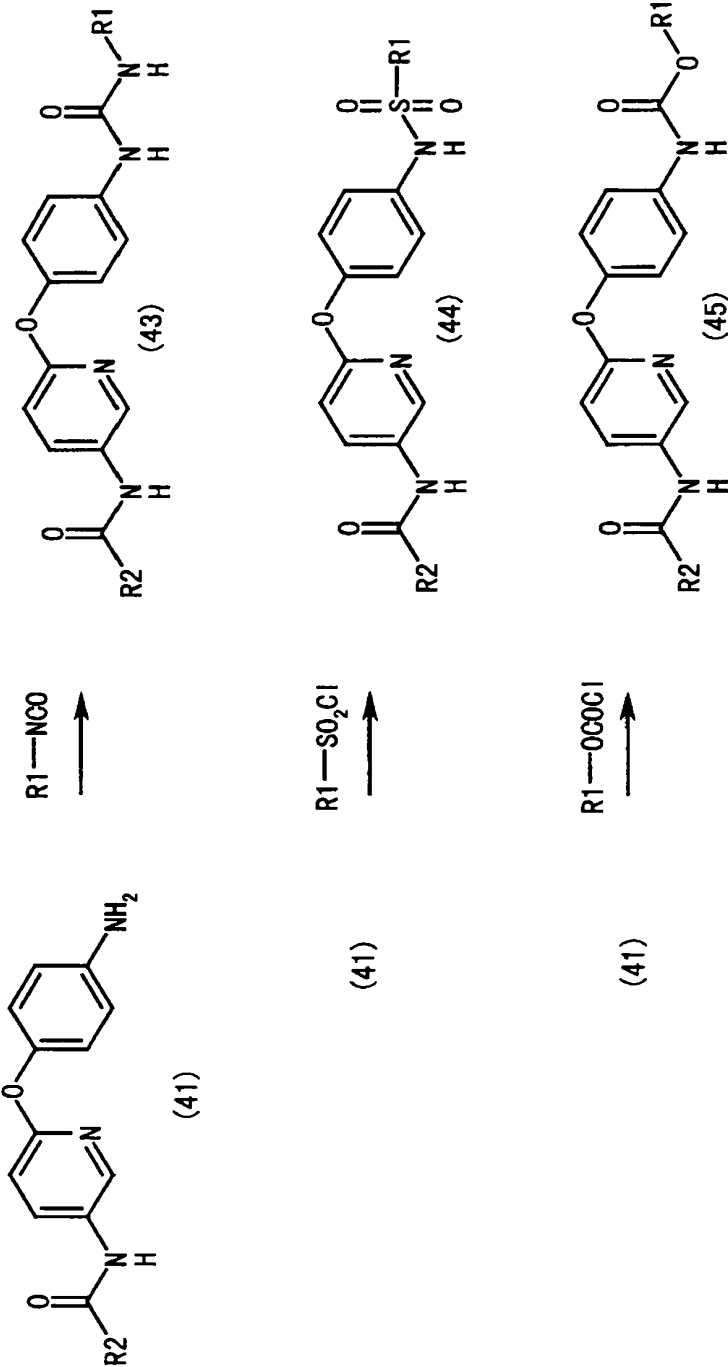
【 0 0 4 4 】

(R 1 はアルキル基、置換基を有するアルキル基、シクロアルキル基、置換基を有するシクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換基を有するシクロアルケニル基、アリール基、置換基を有するアリール基、1 以上のヘテロ原子を有する複素環、または置換基を有する 1 以上のヘテロ原子を有する複素環を、R 2 は置換基を有するシクロアルキル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を示す。)

例えば本発明の化合物 (I) において、X が酸素原子で、-Y- が -CONH-、-SO₂-, または -COO- で、n = 0 で、A がピリジンで、B がベンゼンで示されるものは、たとえば下記に示すようにモノアミド化合物を原料とし、それぞれ対応するイソシアネート、ハロゲン化スルホニル、またはクロロ炭酸エステルを反応させることにより目的とする化合物を得ることができる。

【 0 0 4 5 】

【 化 2 1 】



【0046】

(R1はアルキル基、置換基を有するアルキル基、シクロアルキル基、置換基を有するシクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換基を有するシクロアルケニル基、アリール基、置換基を有するアリール基、1以上のヘテロ原子を有する複素環、または置換基を有する1以上のヘテロ原子を有する複素環を、R2は置換基を有するシクロアルキル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を示す。)

また上記と同様の反応を用いることにより、-Y-が-C-S-NH-または-S-O-である化合物などを合成することができる。

なお、上記の方法で得られる本発明の化合物は、通常有機合成で用いられる、抽出、蒸留、結晶化、カラムクロマトグラフィー等の手法を用いて精製することができる。

得られた本発明の化合物は後述するように、AP-1またはNF- κ B活性化阻害活性を有し、これら転写因子を介した炎症性疾患に対する治療を行うのに有用である。すなわち、複数の炎症性サイトカイン、マトリックスメタロプロテアーゼ及び炎症性細胞接着因子などの遺伝子の転写を阻害し、ホルモン作用などの副作用がない抗炎症剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、癌転移抑制剤、抗ウイルス剤または動脈硬化治療剤として有用である。

本発明の化合物を抗炎症剤等として使用する場合、経口投与、静脈内投与、経皮投与、点眼投与することができる。投与量は投与する患者の症状、年齢、投与方法によって異なるが、通常1~3000mg/kg/日である。

【0047】

本発明の化合物は常法により製剤化することができる。製剤の形としては注射剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、クリーム剤、座薬などが挙げられ、製剤用担体としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、D-マンニトール、澱粉、結晶セルロース、炭酸カルシウム、カオリン、デンプン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、エタノール、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム塩、ステアリン酸マグネシウム、タルク、アセチルセルロース、白糖

、酸化チタン、安息香酸、パラオキシ安息香酸エステル、デヒドロ酢酸ナトリウム、アラビアゴム、トラガント、メチルセルロース、卵黄、界面活性剤、白糖、単シロップ、クエン酸、蒸留水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、マクロゴール、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、ブドウ糖、塩化ナトリウム、フェノール、チメロサール、パラオキシ安息香酸エステル、亜硫酸水素ナトリウム等があり、製剤の形に応じて、本発明の化合物と混合して使用される。

さらに、本発明の製剤中における本発明の有効成分の含有量は、製剤の形によって大きく変動し、特に限定されるものではないが、通常は、組成物全量に対して0.01～100重量%、好ましくは1～100重量%である。

【0048】

【実施例】

次に、実施例により本発明をさらに詳細に述べるが、これに限定されるものではない。

（実施例1）

工程1：ジアミン体（4）の合成

2-クロロ-5-ニトロピリジン（1）（31.7g, 0.2mmol）、4-ニトロフェノール（2）（33.4g, 0.2mol）のジメチルホルムアミド（300ml）溶液に炭酸カリウム（55.2g, 0.4mol）を加え室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応液を1.5リットルの水に注ぎ、析出した固体をろ過、乾燥しジニトロ体（3）（48.2g, 92%）を得た。得られたジニトロ体（3）（26.1g, 0.1mol）をメタノール（1.75リットル）に溶解し、10%パラジウム炭素（50%含水）（2.61g）を加え水素ガスを吹き込み、常圧にて還元を行った。反応終了後、セライト濾過によりパラジウム炭素を除去し、溶媒留去後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン、メタノール）で精製しジアミン体（4）（15.8g, 79%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 6.67(2H, d, J =8.7Hz), 6.68(1H, d, J =8.7Hz), 6.89(2H, d, J =8.7Hz), 7.04(1H, dd, J =8.7, 3.0Hz), 7.69(1H, d, J =3.0Hz). MS(ESI) m/z 202($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 0 4 9 】

工程 2 : 実施例 1 化合物 (5 : R = 2,2-ジメチルシクロプロパン) の合成

工程 1 で得られたジアミン体 (4) (2.035g, 10mmol) をジクロロメタン (100ml) に溶解し、トリエチルアミン (4ml, 29mmol) 、 2, 2 - ジメチルシクロプロパンカルボニルクロライド (3.37g, 25mmol) を加え、室温にて 1 4 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル、ヘキサン) で精製し目的とする実施例 1 化合物 (2.77g、70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ = 0.75-0.82 (2H, m), 0.96-1.01 (2H, m), 1.13-1.18 (12H, m), 1.61-1.68 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.7Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.7, 2.7Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.7Hz), 10.07 (1H, s), 10.22 (1H, s). MS(ESI) m/z 394 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【 0 0 5 0 】

(実施例 2)

実施例 1 と同様の方法に従い、4-ニトロベンゼンチオールと 2-クロロ-5-ニトロピリジンを原料として実施例 2 化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 0.82-0.86 (2H, m), 1.17-1.26 (14H, m), 1.41-1.45 (2H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.52-7.55 (2H, m), 7.78-7.81 (2H, m), 7.86-7.88 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 2.4Hz). MS(ESI) m/z 410 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【 0 0 5 1 】

(実施例 3)

2-クロロ-5-ニトロピリジン (1) (9.5g, 60mmol) 、パラフェニレンジアミン塩酸塩 (10.9g, 60mmol) のジメチルホルムアミド (50ml) にトリエチルアミン (35ml) を加え室温で 1 4 時間攪拌した。反応終了後水に注ぎ、得られた固体を濾取し、N-(5-ニトロピリジン-2-イル)パラフェニレンジアミンを褐色固体として得た。これをエタノール (800ml) に溶解し、5%-パラジウム炭素 (2g) を加え水素置換を行い、常圧下 7 0 °C にて 6 時間還元を行った。反応終了後、セライト濾過によりパラジウム炭素を除去し、酢酸エチルとヘキサン

の混合溶媒により洗浄し、N-（5-アミノピリジン-2-イル）パラフェニレンジアミン（8.8g、75%）を得た。

以下、実施例1の工程2と同様の方法に従い、上記アミン体を原料として実施例3化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ=0.70-0.80(2H, m), 0.93-0.99(2H, m), 1.15(12H, s), 1.58-1.66(2H, m), 6.74(1H, d, J=9.0Hz), 7.44(2H, d, J=9.0Hz), 7.50(2H, d, J=9.0Hz), 7.77(1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 8.28(1H, d, J=2.7Hz), 8.77(1H, s), 9.86(1H, s), 9.92(1H, s). MS(ESI) m/z 393(M+H)⁺.

【0052】

（実施例4）

工程1：2-アセトアミド-5-トリメチルスタニルピリジン（6）の合成
2-アミノ-5-ブロモピリジン（1g, 5.8mmol）のジクロロメタン（50ml）溶液に、トリエチルアミン（1ml, 7.2mmol）、無水酢酸（0.6ml, 6.35mmol）、および4-ジメチルアミノピリジン（1mg）を加え室温で15時間攪拌した。反応終了後、溶媒留去後に塩酸で酸性にした後に酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮し2-アセトアミド-5-ブロモピリジン（808mg, 65%）を白色結晶として得た。この2-アセトアミド-5-ブロモピリジン（30mg, 0.14mmol）、ヘキサメチルジチン（110mg, 0.336mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（10mg, 0.01mmol）のトルエン（3ml）溶液をアルゴン雰囲気下100℃にて18時間攪拌した。反応終了後、固形物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル、ヘキサン）で精製し2-アセトアミド-5-トリメチルスタニルピリジン（6）（10mg, 23%）を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ=0.32(9H, s), 2.20(3H, s), 7.77(1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 8.14(1H, d, J=8.1Hz), 8.25(1H, d, J=1.5Hz). MS(ESI) m/z 301(M+H)⁺.

【0053】

工程2：パラジウム錯体（7）の合成

4-ニトロベンゾイルクロライド（926mg, 5mmol）とテトラキス（トリフェニ

ルホスフィン) パラジウム (2.89g, 2.5mmol) のベンゼン (50ml) 溶液を室温で 6 時間攪拌した。反応終了後、溶媒留去後にエーテルで洗浄しパラジウム錯体 (7) を淡橙色結晶 (2.08g) として得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ =7.21-7.39(18H, m), 7.59-7.71(14H, m), 7.80(2H, d, J=9.0Hz).

【 0 0 5 4 】

工程 3 : 実施例 4 化合物 (11 : R = 2,2-ジメチルシクロプロパン) の合成

工程 1 で得られた 2-アセトアミド-5-トリメチルスタニルピリジン (6) (100mg, 0.336mmol) と工程 2 で得られたパラジウム錯体 (7) (390mg, 0.48mmol) のトルエン (20ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 100℃で 2 時間攪拌した。反応終了後、希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル, ヘキサン) で精製し、目的とする 2-アセトアミド-5-(4-ニトロフェニルカルボニル)ピリジン (8) を淡黄色結晶 (18mg, 20%) として得た。

得られた 2-アセトアミド-5-(4-ニトロフェニルカルボニル)ピリジン (8) (18mg, 0.063mmol) と硫酸第 1 鉄・7 水和物 (200mg, 0.72mmol) を水 (4ml) とエタノール (0.5ml) の混合溶媒中、10 分間加熱環流した。アンモニア水を 100mg 加えてさらに 20 分間環流した。反応終了後、固形物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮して 2-アセトアミド-5-(4-アミノフェニルカルボニル)ピリジンを黄色油状物 (11mg) として得た。

得られた 2-アセトアミド-5-(4-アミノフェニルカルボニル)ピリジン (20mg) を 4 M 塩酸 (3ml) 中 70℃で 2 時間攪拌した。反応終了後に酢酸エチル抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し 2-アミノ-5-(4-アミノフェニルカルボニル)ピリジン (9) (5mg) を淡黄色結晶として得た。

得られた 2-アミノ-5-(4-アミノフェニルカルボニル)ピリジン (9) (5mg, 0.022mmol) のピリジン (3ml) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (0.5mg) および 2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボニルクロライド (28mg, 0.

2mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応終了後酢酸エチル抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮し目的とするジアミド体 (10: R= 2,2-ジメチルシクロプロパン) を黄色油状物 (15mg) として得た。

得られたジアミド体 (10: R= 2,2-ジメチルシクロプロパン) (14mg) のエタノール (3ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (3mg) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル, ヘキサン) で精製し目的とする実施例 4 化合物であるアルコール体 (11: R= 2,2-ジメチルシクロプロパン) (5mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 0.80-0.92 (2H, m), 1.15-1.24 (14H, m), 1.37-1.47 (2H, m), 5.80 (1H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.35-7.43 (1H, brs), 7.49 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.60-7.67 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 8.7Hz), 8.19-8.23 (1H, m), 8.30-8.40 (1H, brs). MS (ESI) m/z 408 (M+H) $^+$.

【 0 0 5 5 】

(実施例 5)

実施例 4 で得られたアルコール体 (11: R= 2,2-ジメチルシクロプロパン) (3mg) のエタノール溶液 (2ml) に 20%-水酸化パラジウム炭素 (1mg)、4 M 塩酸 (50mg) を加え、水素置換をして 50℃ で 4 時間攪拌した。反応終了後、固形物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル, ヘキサン) で精製し目的とする実施例 5 化合物であるメチレン体 (12: R= 2,2-ジメチルシクロプロパン) (1mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 0.80-0.90 (2H, m), 1.12-1.28 (14H, m), 1.34-1.42 (2H, m), 3.88 (2H, s), 7.06-7.13 (4H, m), 7.40-7.49 (4H, m), 8.06-8.12 (1H, m). MS (ESI) m/z 392 (M+H) $^+$.

【 0 0 5 6 】

(実施例 6)

工程 1 : 5-アセトアミド-2-トリメチルスタニルピリジンの合成

2-ブロモ-5-ニトロピリジン (3g, 14.8mmol)、鉄 (25g, 446mmol) の酢酸溶液 (80ml) を室温で 15 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、酢酸エチ

ルで抽出、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮し 5-アミノ-2-ブロモピリジン (2.26g, 89%) を白色結晶として得た。

得られた 5-アミノ-2-ブロモピリジン (1.75g, 10.2mmol) の無水酢酸溶液 (1.5ml) にピリジン (3ml) を加え室温で 6 時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮し 5-アセトアミド-2-ブロモピリジン (2.135g, 98%) を白色結晶として得た。

得られた 5-アセトアミド-2-ブロモピリジン (1.3g, 6mmol)、ヘキサメチルジチン (5g, 15.3mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1g, 0.87mmol) のトルエン (100ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 100℃にて 6 時間攪拌した。反応終了後、固形物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル、ヘキサン) で精製し、5-アセトアミド-2-トリメチルスタニルピリジン (1.45g, 80%) を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ=0.33(9H, s), 2.19(3H, s), 7.68(1H, d, J=7.8Hz), 8.04(1H, dd, J=7.8, 2.4Hz), 8.66(1H, d, J=2.4Hz). MS(ESI) m/z 301(M+H)⁺.

以下、実施例 4 の工程 3 と同様の方法に従い、上記 5-アセトアミド-2-トリメチルスタニルピリジンと実施例 4 の工程 2 化合物で得られたパラジウム錯体 (7) を原料として、実施例 6 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ=0.78-0.91(2H, m), 1.16-1.26(14H, m), 1.36-1.46(2H, m), 5.68(1H, s), 7.03-7.10(1H, m), 7.22-7.31(2H, m), 7.38-7.52(2H, m), 7.94-8.02(1H, m), 8.51-8.57(1H, m). MS(ESI) m/z 408(M+H)⁺.

【 0 0 5 7 】

(実施例 7)

実施例 5 と同様の方法に従い、実施例 6 化合物を原料として実施例 7 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ=0.78-0.92(2H, m), 1.16-1.28(14H, m), 1.35-1.46(2H, m), 4.06(2H, s), 7.05(1H, d, J=8.7Hz), 7.16(2H, d, J=7.8Hz), 7.27-7.36(1H, m), 7.37-7.50(3H, m), 8.02-8.09(1H, m), 8.44(1H, d, J=2.7Hz). MS

(ESI) m/z 392(M+H)⁺.

【 0 0 5 8 】

(実施例 8)

工程 1 : 3-アミノ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリダジンの製造

3-アミノ-6-クロロピリダジン (520mg, 4mmol)、パラニトロフェノール (1.39g, 10mmol) を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) に懸濁し、封管反応装置中 160℃ にて 18 時間加熱した。反応終了後ジクロロメタン (30ml) を加えて抽出し、有機層を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲル TLC プレート (ジクロロメタン、メタノール) にて精製し 3-アミノ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリダジン (69mg, 7%) を得た。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ = 6.42(2H, s), 6.99(1H, d, J=9.3Hz), 7.25 (1H, d, J=9.6Hz), 7.27 (2H, d, J=9.3Hz), 8.26 (2H, d, J=9.0Hz). MS(ESI) m/z 233(M+H)⁺.

【 0 0 5 9 】

工程 2 : 3-アミノ-6-(4-アミノフェノキシ)ピリダジンの製造

工程 1 で選られたピリダジン (46mg, 0.2mmol) のエタノール (1ml) 水 (5ml) 混合溶媒中に硫酸第 1 鉄・7 水和物 (834mg, 3mmol) を加え、100℃ にて 10 分間加熱攪拌し、室温に冷却後アンモニア水 (0.25ml) を加えた。得られた黒色タール状物質より酢酸エチルにてデカントを行い (5ml 5 回)、酢酸エチル溶液を集めて水洗い後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲル TLC プレート (ジクロロメタン、メタノール) にて精製し 3-アミノ-6-(4-アミノフェノキシ)ピリダジン (23mg, 57%) を得た。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ = 4.92 (2H, s), 6.05 (2H, s), 6.55 (2H, d, J=8.7Hz), 6.75 (2H, d, J=8.7Hz), 6.87 (1H, d, J=9.3Hz), 6.96 (1H, d, J=9.3Hz). MS(ESI) m/z 203(M+H)⁺, 405(2M+H)⁺.

【 0 0 6 0 】

工程 3 : 実施例 8 化合物の合成

工程 2 で得られたジアミン体 (23mg, 0.11mmol) のアセトニトリル (2ml) 溶

液に氷水冷下ピリジン (0.05ml, 0.5mmol) を加え、さらに 2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボニルクロリド (45mg, 0.33mmol) を加えた後室温にて 15 分間攪拌した。水 (0.03ml) を加えた後、溶媒を留去し、シリカゲル TLC プレート (ジクロロメタン、メタノール) で精製し実施例 8 化合物 (30mg, 70%) を得た。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =0.79-0.89 (2H, m), 0.97-1.05 (2H, m), 1.17-1.21 (12H), 1.66 (2H, dd, J=8.1, 5.1Hz), 1.91 (1H, dd, J=7.8, 5.7Hz), 7.11 (2H, dd, J=6.9, 2.4Hz), 7.40 (1H, d, J=9.6Hz), 7.64 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.35 (1H, d, J=9.6Hz), 10.12 (1H, s), 11.13 (1H, s). MS(ESI) m/z 395 (M+H)⁺.

【 0 0 6 1 】

(実施例 9)

工程 1 :

2-アミノ-5-ニトロピリミジン (703mg, 5mmol)、1-ヨード-4-ニトロベンゼン (1.25g, 5mmol)、銅 (34mg, 0.5mmol)、炭酸カリウム (1.38g, 10mmol) のジメチルホルムアミド (25ml) 懸濁液を 100℃にて 13 時間攪拌した。反応終了後、ジクロロメタン (200ml) と水 (100ml) を加えて抽出し、有機層を水 (100ml) で 3 回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。濃縮物をテトラヒドロフラン (50ml) に溶解させた後濃縮し、ジクロロメタン (20ml)、n-ヘキサン (20ml) を加えて結晶化させ、ジニトロ体 (0.90g, 69%) を得た。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =8.07(2H, d, J=9.3Hz), 8.28(2H, d, J=9.3Hz), 9.35(2H, s), 11.41(1H, s).

【 0 0 6 2 】

工程 2 :

ジニトロ体 (506mg, 2mmol) をアセトニトリル (50ml)、テトラヒドロフラン (25ml) に溶解し、10%-パラジウム炭素 (283mg) と混合し水素置換を行い、常圧にて還元を行った。反応終了後、セライト濾過によりパラジウム炭素を除去し、溶媒を留去してジアミン体 (0.38g, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =4.56(2H, brs), 4.57(2H, brs), 6.47(2H, d, J =8.4Hz), 7.26(2H, d, J =8.7Hz), 7.86(2H, s), 8.35(1H, s).

【 0 0 6 3 】

工程 3 :

ジアミン体 (102mg, 0.5mmol) のアセトニトリル (10ml) 溶液に氷水冷下ピリジン (0.10ml, 1mmol) を加え、さらに 2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボニルクロリド (143mg, 1mmol) を加えた後室温にて 20 時間攪拌した。水 (1ml) を加えた後、溶媒を留去し、シリカゲル TLC プレート (ジクロロメタン、メタノール) で精製し実施例 9 化合物 (150mg, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =0.75(1H, dd, J =8.1Hz, J =3.9Hz), 0.81(1H, dd, J =7.7Hz, J =3.8Hz), 0.93-1.01(2H, m), 1.14-1.19(12H, s), 1.63(2H, dd, J =8.0Hz, J =5.3Hz), 7.47(2H, d, J =9.0Hz), 7.60(2H, d, J =9.0Hz), 8.61(2H, s), 9.40(1H, s), 9.91(1H, s), 10.07(1H, s). MS(ESI) m/z 394($M+H$) $^+$.

【 0 0 6 4 】

(実施例 10)

工程 1 : 1-ヒドロキシ-3-(4-ニトロフェニル)-2-プロパノンの合成

4-ニトロフェニル酢酸 (1.00g, 6mmol) を塩化オキサリルのジクロロメタン溶液 (11mmol, 11ml) に加え、室温から 40℃ で 4.5 時間攪拌した。溶媒を留去して得た酸クロリドの結晶に、トリス (トリメチルシリロキシ) エチレン (4.6ml, 14mmol) を加え、さらに水冷下塩化第二スズを 6 滴加えて室温で 15 時間攪拌した。これに 1, 4-ジオキサン (10ml) および 1M 塩酸 (5ml) を加え室温で 30 分間、90℃ で 30 分間攪拌した。放冷後ジクロロメタン (10ml)、水 (10ml) を加えて洗浄し、さらに有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。また、各水層をジクロロメタン (20ml) で 1 回ずつ再抽出して有機層と混ぜた。回収した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、1-ヒドロキシ-3-(4-ニトロフェニル)-2-プロパノン (579mg, 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =2.93(1H, t, J =3.9Hz), 3.86(2H, s), 4.37(2H, d, J

=3.9Hz), 7.41(2H, d, J=8.7Hz), 8.22(2H, d, J=8.7Hz).

【 0 0 6 5 】

工程 2 : 1 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - プロパノン (19) の合成

工程 1 で得られた化合物 (120mg, 0.6mmol) のアセトニトリル (4ml) 溶液に水冷下ピリジン (0.055ml, 0.7mmol) 、塩化チオニル (0.045ml, 0.7mmol) 、ジメチルホルムアルデヒド 1 滴を加え、室温から 4 0 °C で 3 時間攪拌した後、さらにピリジン (0.025ml, 0.3mmol) 、塩化チオニル (0.020ml, 0.3mmol) を加え攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、シリカゲル TLC プレート (n - ヘキサン、酢酸エチル) で精製し 1 - クロロ - 3 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - プロパノン (19 : 115mg, 88%) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 4.07 (2H, s), 4.15 (2H, s), 7.40 (2H, d, J = 8.7Hz), 8.22 (2H, d, J = 8.7Hz). MS (ESI) m/z 212 (M - H)⁻.

【 0 0 6 6 】

工程 3 : 2 - アミノ - 5 - (4 - ニトロベンジル) チアゾール (20) の合成

工程 2 で得られたクロロ体 (19) (150mg, 0.7mmol) のエタノール (9ml) 懸濁液にチオ尿素 (54mg, 0.7mmol) を加え、室温から 6 0 °C で 7 時間攪拌した。溶媒を留去した後、得られた結晶をアセトニトリルで洗浄して 2 - アミノ - 5 - (4 - ニトロフェニルベンジル) チアゾール (20) (135mg, 82%) を得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4.04 (2H, s), 6.56 (1H, s), 7.56 (2H, d, J = 9.0Hz), 8.21 (2H, d, J = 8.4Hz). MS (ESI) m/z 236 (M + H)⁺.

【 0 0 6 7 】

工程 4 : 2 - アミノ - 5 - (4 - アミノベンジル) チアゾール (21) の合成

1 M 塩酸で洗浄して活性化させた亜鉛 (1.03g, 16mmol) の酢酸 (10ml) 懸濁液に工程 3 で得られたチアゾール (20) (123mg, 0.5mmol) を加え室温にて 3 0 分間攪拌した。亜鉛を濾別後、濾液を氷水冷下ジクロロメタン (100ml) 、 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (78ml) 中に注いだ。この有機層と、水層をジクロロメタン (計 105ml) で再抽出することにより得た有機層を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して 2 - アミノ - 5 - (4 - アミノベンジル) チアゾール (

21) (89mg, 83%) を得た。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =3.52(2H, s), 4.82(2H, s), 5.99(1H, s), 6.47(2H, d, J=8.4Hz), 6.75(2H, s), 6.86(2H, d, J=8.1Hz). MS(ESI) m/z 206(M+H)⁺.

【 0 0 6 8 】

工程 5 : 実施例 1 0 化合物の合成

工程 4 で得られたチアゾール (21) (60mg, 0.3mmol) のジクロロメタン (12ml) 懸濁液に水冷下ピリジン (0.060ml, 0.7mmol) を加え、さらに 2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボニルクロリド (146mg, 1.1mmol) を加えた後室温にて攪拌した。3 時間後水 (10ml) を加えて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得たオイルをシリカゲル TLC プレート (n-ヘキサン、酢酸エチル) で精製し実施例 1 0 化合物 (60mg, 50%) を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ =0.74(1H, dd, J=7.8, 3.6Hz), 0.86(1H, dd, J=7.8, 3.9Hz), 0.94(1H, dd, J=5.4, 3.6Hz), 0.99(1H, dd, J=5.1, 3.6Hz), 1.09(3H, s), 1.11(3H, s), 1.12(3H, s), 1.13(3H, s), 1.61(1H, dd, J=7.8, 5.4Hz), 1.74(1H, dd, J=7.8, 5.4Hz), 6.70(1H, s), 7.11(2H, d, J=8.4Hz), 7.47(2H, d, J=8.4Hz), 9.96(1H, s), 12.15(1H, s). MS(ESI) m/z 398(M+H)⁺.

【 0 0 6 9 】

(実施例 1 1)

実施例 1 の工程 2 と同様の方法に従い、5-アミノ-2-(4-アミノフェニル)ピリジンを原料として実施例 1 1 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ =0.80-0.91(2H, m), 1.16-1.30(14H, m), 1.38-1.48(2H, m), 7.30-7.72(5H, m), 7.90(2H, d, J=8.4Hz), 8.22-8.30(1H, m), 8.52-8.55(1H, m). MS(ESI) m/z 378(M+H)⁺.

【 0 0 7 0 】

(実施例 1 2)

2-ヒドロキシ-5-ニトロピリジン (13) (700mg, 5mmol) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に水素化ナトリウム (240mg, 12mmol) を加え、さらに 4-ニトロベンジルブロマイド (14: X=Br) (1.08g, 5mmol) を加え室温にて 2 0

時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン、酢酸エチル）で精製し目的とするジニトロ体（15）を得た。これをエタノール（50ml）に溶解し、5%-パラジウム炭素（100mg）を加え水素置換を行い、常圧にて還元を行った。反応終了後、セライト濾過によりパラジウム炭素を除去し、溶媒留去後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製しジアミン体（16）（430mg, 40%）を得た。

以下、実施例1の工程2と同様の方法に従い、上記ジアミン体（16）を原料として実施例12化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ = 0.73-0.80(2H, m), 0.90-1.00(2H, m), 1.10-1.19(12H, m), 1.50-1.58(1H, m), 1.60-1.68(1H, m), 4.97(1H, d, J=12.4Hz), 5.30(1H, d, J=12.4Hz), 6.43(1H, d, J=9.9Hz), 7.20(2H, d, J=8.4Hz), 7.41(1H, dd, J=9.9, 3.0Hz), 7.54(2H, d, J=8.4Hz), 8.12(1H, d, J=3.0Hz), 9.82(1H, brs), 10.08(1H, brs). MS(ESI) m/z 408(M+H)⁺.

【 0 0 7 1 】

（実施例13）

実施例12と同様の方法に従い、2-ヒドロキシー-5-ニトロピリジンと2-(4-ニトロフェニル)エチルブロマイドを原料として用い、実施例13化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ = 0.73-0.80(2H, m), 0.90-0.99(2H, m), 1.10-1.18(12H, m), 1.50-1.58(1H, m), 1.60-1.67(1H, m), 2.84(2H, t, J=7.5Hz), 4.02(2H, t, J=7.5Hz), 6.38(1H, d, J=9.6Hz), 7.11(2H, d, J=8.7Hz), 7.37(1H, d, J=9.6, 3.0Hz), 7.50(2H, d, J=8.7Hz), 8.01(1H, d, J=3.0Hz), 9.75(1H, s), 10.00(1H, s). MS(ESI) m/z 422(M+H)⁺.

【 0 0 7 2 】

（実施例14）

工程1：

2-メルカプト-5-ニトロピリジン（1.56g, 10mmol）のジメチルホルムアミド（20ml）溶液に60%水素化ナトリウム（446mg, 11mmol）を加え、さらに

1-ブロモメチル-4-ニトロベンゼン (2.14g, 10mmol) を加えた後室温にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物を水 (100ml) に加えて析出した固体を濾過した。固体にジクロロメタン (100ml) を加えて溶解させ、水 (60ml) で洗浄した。この有機層と、水層をジクロロメタン (20ml) で 2 回抽出することにより得た有機層を混合し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去してジニトロ体 (2.51g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ = 4.68 (2H, s), 7.62 (1H, dd, J = 8.9Hz, J = 0.8Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.7Hz), 8.17 (2H, d, J = 8.7Hz), 8.39 (1H, dd, J = 9.0Hz, J = 2.7Hz), 9.25 (1H, dd, J = 2.9Hz, J = 0.8Hz).

【 0 0 7 3 】

工程 2 :

1 M塩酸で洗浄して活性化させた亜鉛 (1.36g, 21mmol) の酢酸 (10ml) 懸濁液にジニトロ体 (218mg, 0.7mmol) のテトラヒドロフラン (1.5ml) 溶液を加え室温にて 16 時間攪拌した。亜鉛を濾別後、濾液を氷水冷下酢酸エチル (100ml)、2 M水酸化ナトリウム水溶液 (110ml) 中に注いだ。有機層を水 (50ml) で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。濃縮物にジクロロメタン (50ml) を加えて溶解させ、1 M水酸化ナトリウム水溶液 (30ml)、水 (30ml) で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、シリカゲル TLCプレート (ヘキサン、酢酸エチル) で精製しジアミン体を含む混合物を得た。この混合物 (66mg) のジクロロメタン (10ml) 溶液に氷水冷下トリエチルアミン (0.085ml, 0.6mmol) を加え、さらに 2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボニルクロリド (85mg, 0.6mmol) を加えた後室温にて 17 時間攪拌した。水 (10ml) を加えた後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、シリカゲル TLCプレート (ジクロロメタン、メタノール) で精製し目的とする実施例 14 化合物 (18mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ = 0.73-0.84 (2H, m), 0.93-1.02 (2H, m), 1.12-1.18 (12H, s), 1.59-1.68 (2H, m), 4.30 (2H, s), 7.23 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.27 (2H, d, J = 9.0Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.7Hz, J = 2.7Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.7Hz), 10.03 (1H, s), 10.23 (1H, s). MS(ESI) m/z 424 ($M+H$) $^+$.

【 0 0 7 4 】

(実施例 1 5)

工程 1 :

4-アミノ-1-ベンジルピペリジン (100mg, 0.526mmol) をジクロロメタン (10ml) に溶解し、トリエチルアミン (150mg, 1.5mmol)、2,2-ジメチルシクロプロパンカルボニルクロライド (159mg, 1.2mmol) を加え、室温にて 14 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル, ヘキサン) で精製して、4-(2,2-ジメチルシクロプロパンカルボニルアミノ)-1-ベンジルピペリジンの白色結晶を得た。これをエタノール (10ml) -酢酸エチル (1ml) 混合溶媒に溶解し、5%パラジウム炭素 (150mg)、ギ酸 (160mg) をエタノール (10ml) に溶解して滴下し、アルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。パラジウムを濾過し、溶媒を留去し、2M水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH>13 としたのち、ジクロロメタンで抽出、飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮し、4-(2,2-ジメチルシクロプロパンカルボニルアミノ)ピペリジン (23: R= 2,2-ジメチルシクロプロパン) (11.2mg, 11%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 0.68-0.72 (1H, m), 1.06-1.09 (1H, m), 1.13-1.38 (7H, m), 1.78 (2H, s), 1.88-1.97 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=12.6\text{Hz}$), 3.06 (2H, td, $J=3.3, 12.6\text{Hz}$), 3.88-3.95 (1H, m), 5.49 (1H, s). MS (ESI) m/z 197 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【 0 0 7 5 】

工程 2 :

工程 1 で得られたピペリジン (23) (100mg, 0.5mmol) のジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、4-ニトロベンジルブロマイド (24: X=Br) (110mg, 0.5mmol)、炭酸カリウム (352mg, 2.55mmol)、よう化ナトリウム (76.5mg, 0.5mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 2 時間攪した。さらに 70°C で 1 時間攪拌し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1) 混合溶媒で抽出、水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮し、4-ニトロベンジルピペラジン体 (25: R= 2,2-ジメチルシクロプロパン) を黄色結晶 (95mg, 57%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 0.69-0.73(1H, m), 1.07(1H, t, J =4.8Hz), 1.13(3H, s), 1.15(3H, s), 1.19-1.24(1H, m), 1.41-1.49(1H, m), 1.93(2H, brs), 2.12-2.21(2H, m), 2.78(2H, d, J =11.7Hz), 3.58(2H, s), 3.75-3.88(1H, m), 5.42-5.46(2H, m), 7.50(2H, d, J =8.4Hz), 8.17(2H, d, J =8.4Hz). MS(ESI) m/z 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 0 7 6 】

工程 3 :

工程 2 で得られた 4-ニトロベンジルピペリジン体 (25) (65.8mg, 0.2mmol) の酢酸 (3ml) 溶液に、亜鉛 300mg を 0℃ で少量ずつ加えた。室温で 2 時間攪拌した後、濾取し、溶媒を留去し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させた後減圧濃縮し、4-アミノベンジルピペリジン体 (26 : R = 2,2-ジメチルシクロプロパン) を黄色油状物 (50mg, 85%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 0.67-0.73(1H, m), 1.07-1.25(8H, m), 1.44-1.55(2H, m), 1.89(2H, brs), 2.05-2.15(2H, m), 2.82-2.86(2H, m), 3.44(2H, s), 3.70(1H, brs), 4.48(1H, s), 6.64(2H, d, J =8.4Hz), 7.08(2H, d, J =8.4Hz). MS(ESI) m/z 302 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 0 7 7 】

工程 4 :

工程 3 で得られた 4-アミノベンジルピペリジン体 (26) (50mg, 0.17mmol) を用いて、実施例 1 の工程 2 と同様に反応を行い、実施例 15 化合物 (27 : R = 2,2-ジメチルシクロプロパン) を黄白色結晶 (14.9mg, 22%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 0.68-0.72(1H, m), 0.81-0.85(1H, m), 1.04-1.09(1H, m), 1.09-1.23(14H, m), 1.40-1.45(1H, m), 1.49-1.58(1H, m), 1.87-1.92(2H, m), 2.10-2.19(2H, m), 2.84(2H, m), 3.51(2H, s), 3.74-3.85(1H, m), 5.50(2H, d, J =8.4Hz), 7.26(2H, d, J =8.4Hz), 7.48(2H, d, J =8.4Hz) 7.55(1H, s). MS(ESI) m/z 398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 0 7 8 】

(実施例 1 6)

工程 1 :

実施例 1 5 の工程 1 で得られたピペリジン体 (23 : R = 2,2-ジメチルシクロプロパン) (50mg, 0.25mmol) のアセトニトリル (5ml) 溶液に、2-(4-Bocアミノフェニル) エタノール パラトルエンスルホン酸エステル (57mg, 0.31mmol)、炭酸ナトリウム (32mg, 0.31mmol)、よう化ナトリウム (2mg) を加え、100℃で2時間加熱還流した。酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させた後減圧濃縮し、シリカゲル TLC プレート (クロロホルム、メタノール) で分離精製し、フェネチルピペリジン体 (31mg, 29%) を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ = 0.69-0.74(1H, m), 1.08(1H, t, J=4.8Hz), 1.13(3H, s), 1.66(3H, s), 1.20-1.26(2H, m), 1.50-1.64(2H, m), 1.51(9H, s), 1.95(2H, brs), 2.17-2.20(2H, m), 2.57-2.62(2H, m), 2.74-2.79(2H, m), 2.94-2.99(2H, m), 3.77-3.88(1H, m), 5.45-5.48(1H, m), 6.45(1H, s), 7.10(2H, d, J=8.4Hz), 7.23-7.28(2H, m).

【 0 0 7 9 】

工程 2 :

工程 1 で得られたフェネチルピペリジン (30.9mg, 0.074mmol) のジクロロメタン (3ml) 溶液に、4 M塩酸-ジオキサン1mlを滴下し、室温で3時間攪拌した。さらに4 M塩酸-ジオキサン1mlを追加し、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後減圧濃縮して、脱保護体 を淡黄色結晶 (9.7mg, 41%) としてを得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ = 0.69-0.74(1H, m), 1.08(1H, t, J=4.8Hz), 1.14(3H, s), 1.67(3H, s), 1.20-1.26(2H, m), 1.50-1.64(2H, m), 1.95(2H, brs), 2.19-2.25(2H, m), 2.57-2.62(2H, m), 2.70-2.76(2H, m), 2.98-3.02(2H, m), 3.58(2H, brs), 3.58-3.78(1H, m), 5.45-5.48(1H, m), 6.62(2H, d, J=8.4Hz), 6.98(2H, d, J=8.4Hz). MS(ESI) m/z 316 (M+H)⁺.

【 0 0 8 0 】

工程 3 :

工程 2 で得られた脱保護体を原料として用い、実施例 1 の工程 2 と同様に反応を行い、実施例 1 6 化合物を黄白色結晶 (3.8mg, 31%) として得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ =0.69-0.74(1H, m), 0.81-0.86(1H, m), 1.08(1H, t, J=4.8Hz), 1.13-1.26(14H, m), 1.37-1.41(1H, m), 1.54-1.64(2H, m), 1.94-2.00(2H, m), 2.20-2.29(2H, m), 2.61-2.67(2H, m), 2.78-2.84(2H, m), 3.01-3.05(2H, m), 3.81-3.88(1H, m), 5.47(1H, d, J=8.7Hz), 7.13(2H, d, J=8.4Hz), 7.14(1H, s), 7.43(2H, d, J=8.4Hz). MS(ESI) m/z 412 (M+H)⁺.

【 0 0 8 1 】

(実施例 1 7)

実施例 1 と同様の方法に従い、3-ニトロフェノールと 2-クロロ-5-ニトロピリジンを原料として、実施例 1 7 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =0.74-0.84(2H, m), 0.94-1.02(2H, m), 1.12(3H, s), 1.15(6H, s), 1.17(3H, s), 1.60-1.67(2H, m), 6.70-6.76(1H, m), 6.99(1H, d, J=8.7Hz), 7.24-7.44(3H, m), 8.08(1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 8.35(1H, d, J=2.7Hz), 10.14(1H, brs), 10.25(1H, brs). MS(ESI) m/z 394(M+H)⁺.

【 0 0 8 2 】

(実施例 1 8)

実施例 1 と同様の方法に従い、2-ニトロフェノールと 2-クロロ-5-ニトロピリジンを原料として、実施例 1 8 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =0.82-0.87(2H, m), 0.98-1.03(2H, m), 1.12-1.18(14H, m), 1.64-1.70(2H, m), 6.96-7.17(3H, m), 7.43(1H, d, J=8.4Hz), 8.08(1H, dd, J=8.4, 3.0Hz), 8.27-8.31(1H, m), 8.59(1H, d, J=3.0Hz), 9.42(1H, s), 10.22(1H, s). MS(ESI) m/z 394(M+H)⁺.

【 0 0 8 3 】

(実施例 1 9)

実施例 1 2 と同様の方法に従い、2-ヒドロキシ-5-ニトロピリジンと 3-ニトロベンジルブロマイドを原料として実施例 1 9 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ=0.74-0.80(2H, m), 0.90-1.02(2H, m), 1.10-1.28(12H, s), 1.52-1.57(1H, m), 1.61-1.68(1H, m), 4.96-5.13(2H, m), 6.46(1H, d, J=9.3Hz), 6.90(1H, d, J=8.1Hz), 7.24(1H, t, J=8.1Hz), 7.40(1H, s), 7.44(1H, dd, J=9.3, 3.0Hz), 7.60(1H, d, J=8.1Hz), 8.13(1H, d, J=3.0Hz), 9.83(1H, s), 10.08(1H, s). MS(ESI) m/z 408(M+H)⁺.

【 0 0 8 4 】

(実施例 2 0)

実施例 1 2 と同様の方法に従い、2-ヒドロキシ-5-ニトロピリジンと2-ニトロベンジルブロマイドを原料として実施例 2 0 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ=0.76-0.85(2H, m), 0.92-1.00(2H, m), 1.10-1.20(12H, s), 1.68-1.72(2H, m), 5.02-5.20(1H, m), 6.55(1H, d, J=9.6Hz), 7.08(1H, d, J=7.5Hz), 7.22-7.32(1H, m), 7.50(1H, dd, J=9.6, 3.0Hz), 7.77-7.86(1H, m), 8.08(1H, d, J=7.5Hz), 8.29(1H, d, J=3.0Hz), 10.02(1H, s), 10.39(1H, s). MS(ESI) m/z 408(M+H)⁺.

【 0 0 8 5 】

(実施例 2 1)

実施例 8 に従い、3-アミノ-6-クロロピリダジンと3-ニトロフェノールを原料として用い実施例 2 1 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ=0.78(1H, dd, J=7.8Hz, 3.9Hz), 0.85(1H, dd, J=7.5Hz, 3.9Hz), 0.96(1H, dd, J=6.0Hz, 4.5Hz), 1.02(1H, dd, J=5.4Hz, 4.2Hz), 1.11-1.20(12H, s), 1.64(1H, dd, J=7.8Hz, 5.4Hz), 1.92(1H, dd, J=7.8Hz, 5.7Hz), 6.81(1H, ddd, J=7.8Hz, 2.3Hz, 1.5Hz), 7.32(1H, t, J=8.0Hz), 7.38(1H, m), 7.44(1H, d, J=9.6Hz), 7.51(1H, m), 8.37(1H, d, J=9.3Hz), 10.20(1H, s), 11.16(1H, s). MS(ESI) m/z 395(M+H)⁺.

【 0 0 8 6 】

(実施例 2 2)

実施例 1 と同様の方法に従い、2-クロロ-5-ニトロピリジンと3-メチル-4-ニトロフェノールを原料として実施例 2 2 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ=0.75-0.81(2H, m), 0.97(2H, q, J=6.0, 10.2Hz),

1.16(12H), 1.65(1H, t, J=8.1Hz), 1.73(1H, t, J=8.1Hz), 2.17(3H, s), 6.85(1H, d, J=9.0Hz), 6.92-6.97(2H), 7.30(1H, d, 8.4Hz), 8.06(1H, dd, J=2.7, 9.0Hz), 8.30(1H, d, J=2.7Hz), 9.41(1H, s), 10.2(1H, s). MS(ESI) m/z 408(M+H)⁺, 406(M-H)⁻.

【 0 0 8 7 】

(実施例 2 3)

実施例 1 と同様の方法に従い、2-クロロ-4-メチル-5-ニトロピリジンと4-ニトロフェノールを原料として実施例 2 3 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ=0.75-0.81(2H, m), 0.98-1.00(2H, m), 1.14(6H, s), 1.17(6H, s), 1.59-1.73(2H, m), 2.19(3H, s), 6.85(1H, s), 7.01(2H, d, J=9.0Hz), 7.60(2H, d, J=9.0Hz), 7.96(1H, s). MS(ESI) m/z 408(M+H)⁺, 406(M-H)⁻.

【 0 0 8 8 】

(実施例 2 4)

実施例 1 と同様の方法に従い、2-クロロ-4-メチル-5-ニトロピリジンと3-メチル-4-ニトロフェノールを原料として実施例 2 4 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ=0.82-0.90(2H, m), 1.15-1.30(14H), 1.42-1.56(2H, m), 2.28(6H, s), 6.73(1H, brs), 6.94(2H, brs), 7.09(2H, brs), 7.74(1H, brs), 8.19(1H, brs). MS(ESI) m/z 422(M+H)⁺, 420(M-H)⁻.

【 0 0 8 9 】

(実施例 2 5)

実施例 1 の工程 2 と同様の方法に従い、6-(5-アミノ-2-ピリジルチオ)-3-ピリジルアミンを原料として実施例 2 5 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ=0.78-0.85(2H, m), 0.97-1.05(2H, m), 1.14(6H, m), 1.16(6H, s), 1.64-1.69(2H, m), 7.32(2H, d, J=8.7Hz), 8.00(2H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 8.67(2H, d, J=2.7Hz), 10.37(2H, s). MS(ESI) m/z 411(M+H)⁺.

【 0 0 9 0 】

(実施例 2 6)

実施例 1 の工程 2 と同様の方法に従い、2, 2-ジクロロシクロプロパンカルボニルクロライドを原料として実施例 2 6 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ = 2.02(2H, d, J=9.0Hz), 2.50(2H, s), 2.87(2H, t, J=9.0Hz), 7.01(1H, d, J=8.7Hz), 7.09(2H, d, J=8.7Hz), 7.62(2H, d, J=8.7Hz), 8.09(1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 8.35(1H, d, J=3.0Hz), 10.6(1H, s), 10.8(1H, s). MS(ESI) m/z 476(M+H)⁺.

【 0 0 9 1 】

(実施例 2 7)

実施例 1 の工程 2 と同様の方法に従い、2-メチルシクロプロパンカルボニルクロライドを原料として実施例 2 7 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ = 0.58-0.66(2H, m), 0.76-1.00(2H, m), 1.07(3H, s), 1.08(3H, s), 1.16-1.22(2H, m), 1.45-1.49(2H, m), 6.91(1H, d, J=8.7Hz), 6.98(2H, d, J=9.0Hz), 7.54(2H, d, J=8.7Hz), 7.99(1H, dd, J=2.7, 9.0Hz), 8.26(1H, d, J=2.7Hz), 8.26(1H, d, J=2.7Hz), 10.1(1H, s), 10.2(1H, s). MS(ESI) m/z 366(M+H)⁺, 364(M-H)⁻.

【 0 0 9 2 】

(実施例 2 8)

実施例 1 の工程 2 と同様の方法に従い、シクロヘキサンカルボニルクロライドを原料として実施例 2 8 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ = 1.17-1.14(10H, m), 1.66-1.82(10H, m), 2.31(2H, br), 6.93(1H, d, J=8.7Hz), 6.99(2H, d, J=8.7Hz), 7.59(2H, d, J=8.7Hz), 8.04(1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 8.30(1H, d, J=3.0Hz), 9.80(1H, s), 9.93(1H, s). MS(ESI) m/z 422(M+H)⁺.

【 0 0 9 3 】

(実施例 2 9)

実施例 1 の工程 2 と同様の方法に従い、2-メチルシクロヘキサンカルボニルクロライドを原料として実施例 2 9 化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ = 0.82-0.90(6H, m), 1.29-1.51(12H, m), 1.64-1.69(4H, m), 2.12(2H, brs), 2.49-2.53(2H, m), 6.93(1H, d, J =8.7Hz), 6.99(2H, d, J =8.7Hz), 7.59(2H, d, J =8.7Hz), 8.04(1H, dd, J =3.0, 8.7Hz), 8.30(1H, d, J =3.0Hz), 9.74(1H, s), 9.86(1H, s). MS(ESI) m/z 450($M+H$) $^+$.

【 0 0 9 4 】

(実施例 3 0)

実施例 1 の工程 2 と同様の方法に従い、3-シクロヘキセンカルボニルクロライドを原料として実施例 3 0 化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ = 1.55-1.62(2H, m), 1.90(2H, d, J =12Hz), 2.13(8H, d, J =14Hz), 2.49-2.55(4H, m), 6.95(1H, d, J =8.7Hz), 7.01(2H, d, J =8.7Hz), 7.61(2H, d, J =8.7Hz), 8.05(1H, dd, J =3.0, 8.7Hz), 8.33(1H, d, J =3.0Hz), 9.91(1H, s), 10.0(1H, s). MS(ESI) m/z 418($M+H$) $^+$.

【 0 0 9 5 】

(実施例 3 1)

工程 1 :

水 (100ml)、ジオキサン (100ml) の混合溶液に水酸化ナトリウム (10g) を溶解し、氷冷下 4-ヒドロキシアニリン (10.9g, 0.1mol) を加え、さらに Boc_2O (27.3g, 0.125mmol) をゆっくり加え、0℃にて4時間攪拌した。反応終了後に溶媒を減圧留去し、塩化アンモニウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル、ヘキサン) で精製し目的とする 4-*t*-ブトキシカルボニルアミノフェノール (37) を白色結晶 (12.3g, 58%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 1.53(9H, s), 5.30(1H, brs), 6.35(1H, brs), 6.73(2H, d, J =8.7Hz), 7.15(2H, d, J =8.7Hz).

【 0 0 9 6 】

工程 2 :

工程 1 で得られた 4-*t*-ブトキシカルボニルアミノフェノール (37) (8.36g, 40mmol)、2-クロロ-5-ニトロピリジン (36) (6.24g, 40mmol)、炭酸カリウム (11.04g, 80mmol) をジメチルホルムアミド (100ml) 中、80℃にて

3 時間加熱攪拌した。反応終了後に溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後、エタノールと酢酸エチル混合溶媒で再結晶し目的とするエーテル体 (38) を黄色結晶 (11.88g, 90%) として得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ =1.55(9H, s), 6.54(1H, brs), 7.01(1H, d, J=8.5Hz), 7.10(2H, d, J=8.7Hz), 7.45(2H, d, J=8.7Hz), 8.47(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 9.04(1H, d, J=2.5Hz).

【 0 0 9 7 】

工程 3 :

工程 2 で得られたエーテル体 (38) (2g, 6.6mmol) のエタノール (50ml)、ジオキサン (20ml) 混合溶媒に、10%-パラジウム炭素 (1g) を加え、5 気圧の水素圧にて室温 15 時間で還元を行った。反応終了後、固形物を濾別し、濾液をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル、ヘキサン) で精製し目的とする還元体 (39) (1.90g, 93%) を得た

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ =1.55(9H, brs), 6.44(1H, brs), 6.74(1H, d, J=8.5 Hz), 7.01(2H, d, J=8.7Hz), 7.06(1H, dd, J=8.5, 3.0Hz), 7.34(2H, d, J=8.7 Hz), 7.70(1H, d, J=3.0Hz).

【 0 0 9 8 】

工程 4 :

工程 3 で得られた還元体 (39) (1.6g, 5.3mmol)、トリエチルアミン (2g, 20mmol) のジクロロメタン (100ml) 溶液に、2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボニルクロライド (1.05mg, 8mmol) のジクロロメタン (10ml) 溶液を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後に溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル、ヘキサン) で精製し目的とするアミド体 (40: R₂= 2,2-ジメチルシクロプロパン) を白色結晶 (1.95g, 67%) として得た。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =0.76-0.83(1H, m), 0.95-1.02(1H, m), 1.17(3H, s), 1.19(3H, s), 1.55(9H, brs), 1.60-1.66(1H, m), 6.92(1H, d, J=9.1Hz), 6.99(2H, d, J=8.7Hz), 7.44(2H, d, J=8.7Hz), 8.03(1H, dd, J=9.1, 3.8Hz), 8.30(1H, d, J=3.8Hz), 9.33(1H, s), 10.20(1H, s).

【 0 0 9 9 】

工程 5 :

工程 4 で得られたアミド体 (40 : R2= 2,2-ジメチルシクロプロパン) (8g, 20mmol) のエタノール (50ml) 溶液に 4 M 塩酸-ジオキサン溶液 (20ml) を加え室温にて 2 0 時間攪拌した。反応終了後に溶媒を減圧留去し、さらにジエチルエーテル (50ml) を加えて結晶化させ、目的とするアミン体 (41 : R2= 2,2-ジメチルシクロプロパン) の塩酸塩を褐色結晶 (7.24g, 2 塩酸塩として収率98%) として得た。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =0.78(1H, dd, J=7.8, 3.9Hz), 0.94-0.98(1H, m), 1.12 (3H, s), 1.14(3H, s), 1.66(1H, dd, J=7.8, 5.1Hz), 7.03(1H, d, J=9.0Hz), 7.18(2H, d, J=8.7Hz), 7.40(2H, d, J=8.7Hz), 8.09(1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 8.34(1H, d, J=2.7Hz), 10.00-10.06(2H, br), 10.36(1H, s).

【 0 1 0 0 】

工程 6 :

工程 5 で得られたアミン体 (41 : R2= 2,2-ジメチルシクロプロパン) の塩酸塩 (111mg, 0.33mmol) の塩化メチレン溶液 (10ml) にトリエチルアミン (202mg, 2.0mmol) を加え、氷浴にて冷却し、ベンゾイルクロライド (72mg, 0.51mmol) の塩化メチレン溶液 (5ml) を滴下した。反応終了後、濃縮、塩化メチレンで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン, メタノール) により精製し実施例化合物 3 1 (117mg) を得た。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =0.79-0.83(1H, m), 0.99(1H, t, J=4.5Hz), 1.16(6H, d, J=6.5Hz), 1.66(1H, t, 6.5Hz), 6.97(1H, d, J=9.2 Hz), 7.08(2H, dd, J=2.1, 6.5Hz), 7.51-7.60(3H, m), 7.77(2H, dd, J=2.1, 6.5Hz), 8.07(1H, dd, J=2.7, 9.2Hz), 8.32(1H, d, J=2.7 Hz), 10.2(1H, s), 10.4(1H, s). MS(ESI) m/z 402(M+H)⁺.

【 0 1 0 1 】

(実施例 3 2)

実施例 3 1 の工程 6 と同様の方法に従い、フェニルアセチルクロライドと実施例 3 1 の工程 5 で得られたアミン体 (41) の塩酸塩を原料として、実施例 3 2 化

化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ = 0.79-0.83(1H, m), 0.99(1H, t, J=4.5Hz), 1.16(6H, d, J =6.5Hz), 1.66(1H, t, J=6.5Hz), 3.62(1H, s), 6.91(1H, d, J=9.2Hz), 7.02(2H, d, J=6.5Hz), 7.21-7.37(5H, m), 7.59(2H, d, 6.5Hz), 8.04(1H, dd, J =2.7, 9.2Hz), 8.30(1H, d, J =2.7Hz), 10.2(2H, d, 6.0Hz). MS(ESI) m/z 416(M+H)⁺

【 0 1 0 2 】

(実施例 3 3)

実施例 3 1 の工程 6 と同様の方法に従い、4-クロロフェニルアセチルクロライドと実施例 3 1 の工程 5 で得られたアミン体 (41) の塩酸塩を原料として、実施例 3 3 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =0.76-0.83(1H, m), 0.95-1.02(1H, m), 1.17(3H, s), 1.19(3H, s), 1.60-1.66(1H, m), 3.65(2H, s), 6.94(1H, d, J=9.1Hz), 7.03(2H, d, J=8.7Hz), 7.34-7.42(4H, m), 7.59(2H, d, J=8.7Hz), 8.05(1H, dd, J=9.1, 3.8Hz), 8.30(1H, d, J=3.8Hz), 10.20(1H, s). MS(ESI) m/z 450(M+H)⁺.

【 0 1 0 3 】

(実施例 3 4)

実施例 3 1 の工程 6 と同様の方法に従い、4-メトキシフェニルアセチルクロライドと実施例 3 1 の工程 5 で得られた (41) の塩酸塩を原料として、実施例 3 4 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ =0.72-0.76(1H, m), 1.17-1.22(7H, m), 1.38-1.49(1H, m), 3.69(2H, s), 3.81(3H, s), 6.79-6.90(4H, m), 6.99(2H, d, J=8.7Hz), 7.26-7.33(2H, m), 7.40(2H, d, J=8.7Hz), 7.64(1H, s), 8.06(1H, s). MS(ESI) m/z 446(M+H)⁺.

【 0 1 0 4 】

(実施例 3 5)

実施例 3 1 の工程 6 と同様の方法に従い、3, 4-ジメトキシフェニルアセチルクロライドと実施例 3 1 の工程 5 で得られた (41) の塩酸塩を原料として、実

実施例 3 5 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ = 0.79-0.83(1H, m), 0.989(1H, t, J=4.5Hz), 1.16(6H, d, J =6.5Hz), 1.66(1H, t, 6.5Hz), 3.55(2H, s), 3.62(3H, s), 3.77(6H, s), 6.65(2H, s), 6.93(1H, d, J=9.2Hz), 7.02(2H, dd, J=2.1, 6.5Hz), 7.60(2H, d, J=6.5Hz), 8.04(1H, dd, J=2.7, 9.2Hz), 8.30(1H, d, J=2.7Hz), 10.2(1H, s), 10.4(1H, s). MS(ESI) m/z 506(M+H)⁺

【 0 1 0 5 】

(実施例 3 6)

実施例 3 1 の工程 6 と同様の方法に従い、3、4、5-トリメトキシフェニルアセチルクロライドと実施例 3 1 の工程 5 で得られた (41) の塩酸塩を原料として、実施例 3 6 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ = 0.79-0.83(1H, m), 0.989(1H, t, J=4.5Hz), 1.16(6H, d, J =6.5Hz), 1.66(1H, t, J=6.5Hz), 3.55(2H, s), 3.71(6H, d, J=6.0Hz), 6.83-6.95(5H, m), 7.02(2H, d, J=9.2Hz), 7.59(2H, d, J=9.2Hz), 8.04(1H, dd, J=2.7, 9.0Hz), 8.30(1H, d, J=2.7Hz), 10.1(1H, s), 10.2(1H, s). MS(ESI) m/z 476(M+H)⁺.

【 0 1 0 6 】

(実施例 3 7)

実施例 3 1 の工程 5 で得られたアミン体 (41) の塩酸塩 (254mg, 0.76mmol) の塩化メチレン溶液 (10ml) にトリエチルアミン 0.15ml を加え、氷浴にて冷却し、4-フェニルブタン酸 (144mg, 0.88mmol)、WSC・HCl (173mg, 0.90mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応終了後、濃縮、シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより分離精製を行い、実施例 3 7 化合物 (277mg) を得た。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ = 0.79-0.83(1H, m), 0.989(1H, t, J=4.5Hz), 1.16(6H, d, J =6.5Hz), 1.66(1H, t, J=6.5Hz), 1.86-1.95(2H, m), 2.32(2H, t, J=7.5Hz), 2.63(2H, t, J=7.5Hz), 6.94(1H, d, J=9.0Hz), 7.01(2H, dd, J=1.4Hz), 7.17-7.24(5H, m), 8.05(1H, d, J=9.0Hz), 8.30(1H, s), 9.89(1H, s), 10.2(1H, s). MS(ESI) m/z 444(M+H)⁺.

【 0 1 0 7 】

(実施例 3 8)

実施例 3 1 の工程 5 で得られたアミン体 (41) の塩酸塩 (120mg, 0.36mmol) の DMF 溶液 (10ml) にトリエチルアミン (50 μ l, 0.36mmol)、炭酸カリウム (105mg, 0.76mmol)、2-ブロモエチルベンゼン (58 μ l, 0.43mmol)、ヨウ化ナトリウム (89mg, 0.59mol) を加え 90℃ で反応させた。反応終了後、塩化メチレンで抽出、飽和食塩水で洗浄、濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製した。これをエーテル溶媒中 4 M-HCl 酢酸エチル溶液を用い、塩酸塩として実施例 3 8 化合物 (13mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ = 0.78-0.84(1H, m), 0.94-1.00(1H, m), 1.15(3H, s), 1.18(3H, s), 1.63-1.68(1H, m), 2.90-3.00(4H, m), 7.02(1H, d, J =9.2Hz), 7.15(2H, d, J =8.0Hz), 7.29-7.32(7H, m), 8.09(1H, d, J =9.2Hz), 8.36(1H, d, J =2.8Hz), 10.7(1H, s). MS(ESI) m/z 402(M+H) $^+$, 400(M-H) $^-$.

【 0 1 0 8 】

(実施例 3 9)

実施例 3 8 と同様の方法に従い、3-フェニルプロピルブロミドと実施例 3 1 の工程 5 で得られたアミン体 (41) の塩酸塩を原料として、実施例 3 9 化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ = 0.78-0.84(1H, m), 0.94-1.00(1H, m), 1.14(3H, s), 1.16(3H, s), 1.63-1.68(1H, m), 1.92-2.00(2H, m), 2.68-2.71(2H, m), 3.21-3.28(2H, m), 7.04(1H, d, J =8.7Hz), 7.13-7.23(5H, m), 7.29(2H, d, J =7.0Hz), 7.46(2H, d, J =7.0Hz), 8.10(1H, dd, J =2.8, 8.7Hz), 8.35(1H, d, J =2.8Hz), 10.3(1H, s). MS(ESI) m/z 416(M+H) $^+$, 414(M-H) $^-$.

【 0 1 0 9 】

(実施例 4 0)

実施例 3 1 の工程 5 で得られたアミン体 (41) の塩酸塩 (111mg, 0.3mmol) のジクロロメタン溶液 (5ml) にトリエチルアミン (101mg, 1mmol)、フェニルイソシアネート (60mg, 0.5mmol) を加え室温で 2 0 時間攪拌した。生じた沈殿を濾取し、ウレア化合物である実施例 4 0 化合物を (23mg, 18%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ = 0.76-0.82(1H, m), 0.97-1.00(1H, m), 1.14(3H, s), 1.16(3H, s), 1.62-1.66(1H, m), 6.92-7.05(4H, m), 7.28(2H, t, J =8.7Hz), 7.45(4H, d, J =8.7Hz), 8.05(1H, dd, J =9.0, 2.7Hz), 8.30(1H, d, J =2.4Hz), 8.64(1H, s), 8.66(1H, s), 10.20(1H, s). MS(ESI) m/z 415($M-H$) $^-$.

【 0 1 1 0 】

(実施例 4 1)

実施例 3 1 の工程 5 で得られたアミン体 (41) の塩酸塩 (111mg, 0.3mmol) のジクロロメタン溶液 (5ml) にトリエチルアミン (101mg, 1mmol)、フェニルイソシアネート (68mg, 0.5mmol) を加え室温で 2 0 時間攪拌した。反応終了後、濃縮、塩化メチレンで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル、ヘキサン) により精製し実施例 4 1 化合物を (83mg, 64%) 得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ = 0.79-0.83(1H, m), 0.97-1.00(1H, m), 1.14(3H, s), 1.17(3H, s), 1.62-1.67(1H, m), 6.98(1H, d, J =8.7Hz), 7.05(2H, d, J =8.7Hz), 7.13(1H, t, J =7.5Hz), 7.33(2H, t, J =8.1Hz), 7.45-7.51(4H, m), 8.07(1H, dd, J =8.7, 2.7Hz), 8.32(1H, d, J =2.7Hz), 9.76(2H, broad s), 10.22(1H, s). MS(ESI) m/z 431($M-H$) $^-$.

【 0 1 1 1 】

(実施例 4 2)

実施例 3 1 の工程 5 で得られたアミン体 (41) の塩酸塩 (111mg, 0.3mmol) のジクロロメタン溶液 (5ml) にトリエチルアミン (202mg, 2mmol)、ベンゼンスルホニルクロライド (88mg, 0.5mmol) を加え室温で 2 0 時間攪拌した。反応終了後、濃縮、塩化メチレンで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル、ヘキサン) により精製し実施例 4 2 化合物を (43mg, 33%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ = 0.78-0.82(1H, m), 0.96-1.00(1H, m), 1.13(3H, s), 1.16(3H, s), 1.61-1.66(1H, m), 6.90-6.97(3H, m), 7.06(2H, d, J =8.4Hz), 7.50-7.65(3H, m), 7.75(2H, d, J =8.1Hz), 8.04(1H, dd, J =9.0, 2.7Hz), 8.27(1H, d, J =2.4Hz), 10.20(2H, s). MS(ESI) m/z 438($M+H$) $^+$.

【 0 1 1 2 】

(実施例 4 3)

実施例 1 と同様の方法に従い、工程 2 で (S) - 2, 2 - ジメチルシクロプロパンカルボニルクロライドを用いることにより実施例 4 3 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ = 0.75-0.83(2H, m), 0.96-1.01(2H, m), 1.13-1.18(12H, m), 1.60-1.68(2H, m), 6.93(1H, d, J=8.7Hz), 7.00(2H, d, J=8.7Hz), 7.60(2H, d, J=8.7Hz), 8.05(1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 8.31(1H, d, J=2.7Hz), 10.07(1H, s), 10.20(1H, s). [α]_D = +123.7° (c=0.3, MeOH).

【 0 1 1 3 】

(実施例 4 4)

実施例 3 1 と同様の方法に従い、工程 4 で (S) - 2, 2 - ジメチルシクロプロパンカルボニルクロライドを用い、さらに工程 6 で (R) - 2, 2 - ジメチルシクロプロパンカルボニルクロライドを用いることにより実施例 4 4 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ = 0.75-0.82(2H, m), 0.96-1.01(2H, m), 1.13-1.18(12H, m), 1.61-1.68(2H, m), 6.93(1H, d, J=8.7Hz), 7.00(2H, d, J=8.7Hz), 7.60(2H, d, J=8.7Hz), 8.05(1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 8.31(1H, d, J=2.7Hz), 10.07(1H, s), 10.21(1H, s).

【 0 1 1 4 】

(実施例 4 5)

実施例 3 1 と同様の方法に従い、工程 4 で (R) - 2, 2 - ジメチルシクロプロパンカルボニルクロライドを用い、さらに工程 6 で (S) - 2, 2 - ジメチルシクロプロパンカルボニルクロライドを用いることにより実施例 4 5 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ = 0.75-0.82(2H, m), 0.96-1.01(2H, m), 1.13-1.18(12H, m), 1.61-1.68(2H, m), 6.93(1H, d, J=8.7Hz), 7.00(2H, d, J=8.7Hz), 7.60(2H, d, J=8.7Hz), 8.05(1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 8.30(1H, d, J=2.7Hz), 10.07(1H, s), 10.20(1H, s).

【 0 1 1 5 】

(実施例 4 6)

実施例 1 と同様の方法に従い、工程 2 で (R) - 2 , 2 - ジメチルシクロプロパンカルボニルクロライドを用いることにより実施例 4 6 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =0.75-0.82(2H, m), 0.96-1.00(2H, m), 1.13-1.18(12H, m), 1.61-1.68(2H, m), 6.92(1H, d, J=8.7Hz), 6.98(2H, d, J=8.7Hz), 7.58(2H, d, J=8.7Hz), 8.03(1H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 8.29(1H, d, J=2.7Hz), 10.06(1H, s), 10.19(1H, s). [α]_D = -146.5° (c=0.17, MeOH).

以下に実施例 1 から実施例 4 6 で合成した化合物を示す。

【0 1 1 6】

【化 2 2】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

【 0 1 1 7 】

【 化 2 3 】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
13		19	
14		20	
15		21	
16		22	
17		23	
18		24	

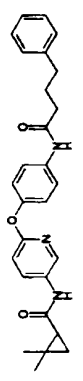
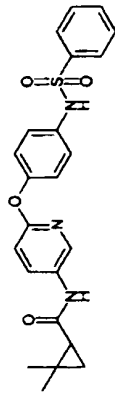
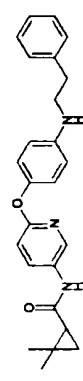
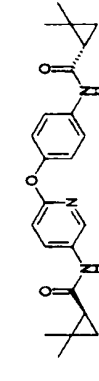
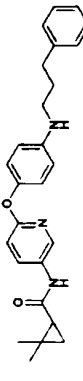
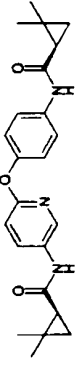
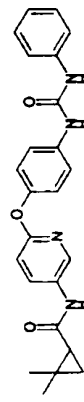
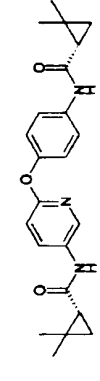
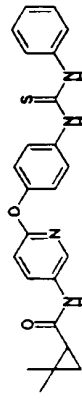
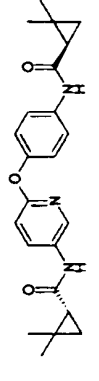
【0118】

【化24】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
25		31	
26		32	
27		33	
28		34	
29		35	
30		36	

【0119】

【化25】

実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
37		42	
38		43	
39		44	
40		45	
41		46	

【 0 1 2 0 】

(実施例 4 7)

NF- κ B 阻害評価

SV40 大型 T 抗原にて不死化させたヒト正常さい帯静脈内皮細胞 (HUV EC) に、免疫グロブリンカッパ軽鎖エンハンサー由来の NF- κ B 結合配列を 6 回タンデムに並べたものを融合した SV40 最小プロモーターによりドライブされる大腸菌 β -galactosidase (β -gal) 遺伝子を安定的に導入した細胞を用いた。細胞は 10% FBS を添加した RPMI 培地にて継代培養し、実験開始日の前日に、 1×10^4 /well の濃度で 96 well プレートにまいた。本発明の化合物は DMSO に適当な濃度で溶解し、96 well プレートに、DMSO の最終濃度が 1% 以下となるように添加した。化合物添加後の 30 分に最終濃度 50 ng/ml となるようにそれぞれの well に 1 ng/ml の IL-1 β で NF- κ B 活性を誘導し、16 時間後に β -gal 活性を測定した。 β -gal の測定は化学発光基質 (Galacton-Light-Plus: ベーリンガーマンハイム社) を使い、本試薬に付属のプロトコールに従って行い、測定はルミネッセンサー (アトー社) を用いた。本評価系においては、既存の NF- κ B 阻害剤であるグルココルチコイドにより、IL-1 β により誘導される β -gal 活性はほぼ完全に抑制された。

上記評価にて本発明の化合物は抑制効果を示した。

表 1 に本発明化合物の評価結果を示す。

【 0 1 2 1 】

【表 1】

試験化合物	N F k B 阻害活性 IC50 (μ g/ml)
実施例 1	0.5
実施例 2	0.3
実施例 3	0.8
実施例 4	1
実施例 5	0.9
実施例 6	0.4
実施例 7	1.5
実施例 8	1.5
実施例 9	0.7
実施例 1 4	0.015
実施例 2 2	0.15
実施例 2 6	0.15
実施例 2 9	1
実施例 3 1	1.5
実施例 3 2	0.1
実施例 3 3	0.2
実施例 3 4	0.3
実施例 3 7	0.09
実施例 3 8	0.05
実施例 3 9	0.035
実施例 4 3	0.25
実施例 4 4	0.1
実施例 4 5	1

【 0 1 2 2 】

(実施例 4 8)

A P - 1 阻害評価

S V 4 0 大型 T 抗原にて不死化させたヒト正常さい帯静脈内皮細胞 (H U V E C) に、ヒト MMP - 1 遺伝子エンハンサー由来の A P - 1 結合配列を 4 回タンデムに並べたものを融合した S V 4 0 最小プロモーターによりドライブされる大腸菌 β - g a l a c t o s i d a s e (β - g a l) 遺伝子を安定的に導入した細胞を用いた。細胞は 1 0 % F B S を添加した R P M I 培地にて継代培養し、実験開始日の前日に、 1×10^4 / w e l l の濃度で 9 6 w e l l プレートに撒いた。本発明の化合物は D M S O に適当な濃度で溶解し、9 6 w e l l プレートに

、DMSOの最終濃度が1%以下となるように添加した。化合物添加後の30分に最終濃度50ng/mlとなるようにそれぞれのwellにホルボール-12-ミリステート-13-アセテート(PMA)を添加し、16時間後に β -gal活性を測定した。 β -galの測定は化学発光基質(Galacton-Light-Plus: ベーリンガー・マンハイム社)を用い、本試薬に付属のプロトコールに従って行い、測定はルミネッセンサー(アトール社)を用いた。本評価系においては、既存のAP-1阻害剤であるグルココルチコイドにより、PMAにより誘導される β -gal活性はほぼ完全に抑制された。

上記評価にて本発明の化合物は抑制効果を示した。

【0123】

(実施例49)

抗体価抑制試験および遅延性過敏症反応抑制試験

アカゲザル(雌、4歳から6歳)に対してTTx(Tetanus Toxoid)をケタミンの筋肉内投与による麻酔下で、背部皮内および大腿部筋肉内にそれぞれ6Lfずつ感作した。被験薬を投与量は50mg/kg×2回/日、媒体は0.5%Tween80水溶液、投与経路は胃ゾンデによる経口、投与回数は1日2回(午前7時および午後7時)の条件にて、TTx感作日より4週間投与した。対照群は媒体を被験物質群と同様の方法で投与した。1週間に2回、大腿静脈より1ml採血し、血清を得てELISA法により抗TTx抗体価を測定した。抗体価は血清を100倍より2倍希釈し、免疫前の抗体価の平均+2×SDに達するまでの希釈度数として求めた。28日目の午前の最終投与後1時間後に惹起剤としてTTxを胸部皮内(10,3,1,0.3,0.1,0.03Lf/ml、10 μ l/部位)に1回投与し、TTx投与後24および48時間後に投与部位の皮膚反応を観察し、Draizeの皮膚障害判定基準に従って遅延型過敏症反応を評価した。

上記評価にて実施例43の化合物は抗体価および遅延性過敏症反応ともに抑制効果を示した。

【0124】

【発明の効果】

上記の結果からも明らかなように、本発明の化合物はAP-1またはNF- κ

a p p a B 活性化阻害活性を有し、これら転写因子を介した炎症性疾患に対する治療を行うのに有用である。すなわち、複数の炎症性サイトカイン、マトリックスメタロプロテアーゼ及び炎症性細胞接着因子などの遺伝子の転写を阻害し、ステロイドにみられるホルモン性の副作用がない、抗炎症剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、癌転移抑制剤、抗ウイルス剤、または動脈硬化治療薬として有用である

。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 炎症性疾患の治療に有効な薬剤を提供することにある。

【解決手段】 複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする、A P - 1 活性化阻害剤、N F - k a p p a B 活性化阻害剤、炎症性サイトカイン産生阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ産生阻害剤、炎症性細胞接着因子発現阻害剤、及び、抗炎症剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、癌転移抑制剤、抗ウイルス剤、または動脈硬化治療薬。

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000066]

1. 変更年月日 1991年 7月 2日
[変更理由] 住所変更
住 所 東京都中央区京橋1丁目15番1号
氏 名 味の素株式会社